

**T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SİĞİRLARDA ENFEKSİYÖZ SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI  
KOMPLEKSİNDE KLİNİK, HEMATOLOJİ, BİYOKİMYA, OKSİDATİF  
STRES, AKUT FAZ PROTEİNLER ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR**

**Veteriner Hekim Onur YILMAZ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
DOKTORA TEZİ**

**Danışman  
Prof. Dr. Gürbüz GÖKCE**

**2015-KARS**

**T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SİĞİRLARDA ENFEKSİYÖZ SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI  
KOMPLEKSİNDE KLİNİK, HEMATOLOJİ, BİYOKİMYA, OKSİDATİF  
STRES, AKUT FAZ PROTEİNLER ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR**

**Veteriner Hekim Onur YILMAZ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
DOKTORA TEZİ**

**Danışman  
Prof. Dr. Gürbüz GÖKCE**

**2015-KARS**

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi BAP tarafından desteklenmiştir (Proje no: KAÜ-BAP-2010-VF-17).

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora programı çerçevesinde Veteriner Hekim Onur YILMAZ tarafından hazırlanan **“Sığırlarda Enfeksiyöz Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinde Klinik, Hematoloji, Biyokimya, Oksidatif Stres, Akut Faz Proteinler Üzerinde Araştırmalar”** adlı bu çalışma yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmenliği uyarınca değerlendirilerek oy..*Birliği*.. ile...*Kabul*... edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13.02.2015

Adı soyadı:

İmza

Başkan: Prof. Dr. Gürbüz GÖKCE

Üye: Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL

Üye: Doç. Dr. Onur ATAĞİŞİ

Üye:Doç. Dr. Ali Haydar KIRMIZIGÜL

Üye:Doç. Dr. Sinan AKTAŞ



Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../.....gün ve .....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Rıza AKSOY  
Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

<b>ÖNSÖZ</b>	I
<b>TEŞEKKÜR</b>	III
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	IV
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	VI
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	VIII
<b>ÖZET</b>	X
<b>SUMMARY</b>	XII
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>1.1. Giriş</b>	1
<b>1.2. Amaç</b>	3
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
<b>2.1. Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksi</b>	4
2.1.1. Sığırlarda Solunum Sistemi Hastalıkları	
Kompleksinin Viral Etkenleri	4
2.1.1.1. Bovine Herpes Virüs-1	4
2.1.1.1.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	4
2.1.1.1.2. Klinik Semptomlar	6
2.1.1.1.3. Korunma	7
2.1.1.2. Bovine Respiratory Syncytial Virüs	8
2.1.1.2.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	8
2.1.1.2.2. Semptomlar	9
2.1.1.2.3. Tanı	10
2.1.1.2.4. Nekropsi	10
2.1.1.2.5. Korunma	10
2.1.1.3. Bovine Viral Diarrhea Virüs	10
2.1.1.3.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	10
2.1.1.3.2. Semptomlar	12
2.1.1.3.3. Bulaşma	13
2.1.1.3.4. Tanı	13

2.1.1.3.5. Tedavi ve Korunma	13
2.1.1.4. Bovine Parainfluenza-3 Virüs	14
2.1.1.4.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	14
2.1.1.4.2. Klinik Semptomlar	15
<b>2.2. Sığırlarda Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinin</b>	
<b>Bakteriyel Etkenleri</b>	15
2.2.1. <i>Manheimia Haemolytica</i>	16
2.2.2. <i>Pasteurella Multocida</i>	17
2.2.3. <i>Histophilus Somnus</i>	18
2.2.4. <i>Mycoplasma Bovis</i>	18
<b>2.3. Sığırlarında Solunum Sistemi Hastalıkları</b>	
<b>Kompleksinde Patogenezis</b>	20
<b>2.4. Sığırlarda Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinde</b>	
<b>Tedavi ve Yönetim</b>	23
<b>2.5. Akut Faz Proteinleri</b>	25
2.5.1. Akut Faz Yanıt	25
2.5.2. Akut Faz Yanıtın Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi	25
2.5.3. Akut Faz Proteinler	27
2.5.4. Sığırlarda Önem Taşıyan Pozitif Akut Faz	
Proteinleri	29
2.5.4.1. Haptoglobulin	29
2.5.4.2. Serum Amyloid A	30
2.5.4.3. Fibrinojen	31
2.5.5. Sığırlarda Önem Taşıyan Negatif Akut Faz	
Proteinler	32
2.5.5.1. Albumin	32
<b>2.6. Oksidatif Stress ve Antioksidanlar</b>	32
2.6.1. Oksidatif Stress	33
<b>3. MATERYAL ve METOT</b>	36
<b>3.1. Çalışma Prosedürü</b>	36
3.1.1. Anamnez Bilgilerinin Alınması	36
3.1.2. Hasta Hayvanların Klinik Muayeneleri	37

3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması	37
3.1.4. Hematolojik Analizler	37
3.1.5. Biyokimyasal Analizler	38
3.1.6. Akut Faz Protein Analizleri	38
3.1.7. Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçümü	39
3.1.8. Serolojik Analizler	39
3.1.9. Bakteriyolojik İncelemeler	39
3.1.9.1. Örneklerden <i>Mannhemia Haemolytica</i> ve <i>Pasteurella Multocida</i> İzolasyonu	39
3.1.9.2. İzole Edilen Suşların İdentifikasyonu	40
3.1.9.2.1. Gram Boyama ve Hemoliz Özelliğinin Belirlenmesi	40
3.1.9.2.2. Oksidaz testi	40
3.1.9.2.3. İndol testi	41
3.1.9.2.4. Üreaz testi	41
3.1.9.2.5. Nitrat testi	41
3.1.9.2.6. Mac Conkey agarda üreme	41
3.1.9.3. Örneklerden <i>Mycoplasma bovis</i> İzolasyonu	42
3.1.10. Tedavi Uygulamaları	42
3.1.10.1. İlaç Dozları ve Uygulama Şekilleri	42
<b>3.2. İstatistik Analizler</b>	42
<b>4. BULGULAR</b>	44
<b>4.1. Anamnez Bulguları</b>	44
<b>4.2. Klinik Bulgular</b>	44
4.2.1. Tedavi Öncesi Klinik Bulgular	46
4.2.2. Tedavi Sonrası Klinik Bulgular	47
<b>4.3. Laboratuvar Bulgular</b>	50
4.3.1. Bakteriyolojik Bulgular	50
4.3.2. Serolojik Bulgular	51
4.3.3. Hematolojik Bulgular	52
4.3.4. Biyokimyasal Bulgular	55
4.3.5. Akut Faz Proteinleri Bulguları	61

4.3.6. Oksitatif Stres Parametreleri Bulguları	65
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>67</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>80</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>88</b>

## ÖNSÖZ

Sığırlarda enfeksiyöz solunum sistemi hastalıkları kompleksi, ülkemizde oldukça yaygın olarak görülmekte ve önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Hastalığın oluşumunda virüsler Bovine Herpes Virüs-1 (BoHV-1), Bovine Respiratory Syncytial Virüs (BRSV), Bovine Viral Diarrhea Virüs (BVDV), Bovine Parainfluenza-3 Virüs (PIV-3), Adenovirus, Bovine Coronavirus) ve bakteriler (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somnus* ve *mycoplasma bovis*) başlıca rol oynamaktadır. Hastalığın oluşumunda bakteriler ve virüsler rol oynamasına karşın, stres faktörleri önemli hazırlayıcı faktörler olarak görev alır. Soğuk ve yağışlı iklim koşulları, yetersiz beslenme, kalabalık ve sıkışık barınaklarda barındırma başlıca hazırlayıcı stres faktörleridir. Ardahan ve Kars yöresinde bu hastalık çok sık ortaya çıkmaktadır. Hastalık ölümlere yol açarak önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Ayrıca tedavi masrafları da ekonomik kayıpların diğer bir nedenini oluşturmaktadır. Hayvan sahiplerinin ekonomik olarak fakir veya bilinçsiz olmalarından kaynaklanan yetersiz ve zamanında yapılamayan aşılama gibi koruyucu önlemlerin yetersizliği hastalığın yüksek oranda görülmesine neden olmaktadır. Ayrıca yörede modern sığırcılık işletmeleri henüz yeterli düzeyde olmadığından, hayvan barınakları ilkel, havasız ve soğuk niteliktedir. Ayrıca hayvanlara yeterli düzeyde protein, iz element ve vitamin verilmemesi, antiparaziter mücadelenin tam yapılamaması immun sistemin zayıflamasına ve hastalık yapıcı etkenlerin aktifleşmesine ve hastalığın oluşumuna neden olmaktadır.

Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksi (BRDK) tanısında etiyolojik ve klinik tanı yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Ancak bu hastalığın seyrinde oluşması muhtemel hematolojik, biyokimyasal değişiklikler, akut faz proteinlerdeki ve oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikler üzerinde yeterli çalışma bulunmamaktadır. İnsan hekimliğinde bu alanda çok sayıda çalışma bulunmasına karşın veteriner hekimlikte bu



çalışmalar az sayıdadır. Özellikle akut faz proteinlerdeki değişiklikler tanı ve prognozun belirlenmesinde önem taşımaktadır. Hatta sürü sağlığının belirlenmesi için akut faz proteinleri taramaları önerilmektedir. Bu nedenle bu hastalığın patofizyolojisi, tedaviye yanıt ve prognozun belirlenmesinde akut faz protein değişimlerinin ne ölçüde değişiklik gösterdiği önemli bir parametre olarak durmaktadır. Bu konuda sınırlı çalışma bulunmaktadır. İnsan hekimliğinde ve veteriner hekimlikte çeşitli hastalıkların seyrinde oksidatif stresin önemli olduğu ortaya konulmuştur. Ancak BRDK'lı sığırlarda oksidatif stresin ne ölçüde önemli olduğuna ilişkin sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle bu hastalığın oluşumunda oksidatif stresin önemi ortaya konulduğunda, antioksidanların bu hastalığın korunma ve tedavisinde ne ölçüde etkili olabileceği ortaya konulabilecektir.

Bu çalışmanın amacı, BRDK'lı sığırlarda tedavi öncesi ve sonrasında hematolojik ve biyokimyasal değişikliklerle, akut faz proteinler ve oksidatif stres parametrelerinde oluşan değişikliklerin ortaya konulması, bu parametrelerin hastalığın şiddetiyle ilişkili olup olmadıklarının ortaya konulmasıdır. Ayrıca bu parametrelerin hastalığın prognozuyla ne ölçüde ilişkili oldukları ortaya konulmasıdır. Bu çalışmanın bir diğer amacı antioksidan özellikteki vitamin E ve selenyumun hastalığın tedavisinde antibiyotikler ve antienflamatuarlarla birlikte tedavi şansını ne ölçüde etkiledikleri ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu amaçla 20 adet enfeksiyöz solunum sistemi hastalığı belirtisi gösteren hayvan ve 10 adet sağlıklı sığır kullanılmıştır. Bu hayvanlardan kan, serum örnekleri alınarak materyal ve metot bölümünde açıklanan parametrelerin ölçümü yapılarak bu hastalıktaki değişimleri incelenmiş ve tartışılmıştır.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aőamasında değerli yardımlarını esirgemeyen danıőmanım Prof. Dr. Gurbüz GÖKCE ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim elemanlarına teşekkür ederim. Laboratuvar analizlerindeki değerli desteklerinden dolayı, Doç. Dr. Yakup YILDIRIM, Doç. Dr. Onur ATAKİŞİ'ye, Kurtuluő US ve Mustafa GÖK'e, çalışmanın istatistiksel değerlendirmelerinde değerli yardımlarından dolayı Prof. Dr. Muammer TİLKİ ve Yrd. Doç. Dr. Erol AYDIN'a, sabırlarından dolayı çok kıymetli meslektaőım ve çalışma arkadaőım Özcan EKEN'e ve desteklerini hiç eksik etmeyen aileme teőekkürü bir borç olarak bilirim.

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>ADNO-3</b>	Adenovirüs Tip 3
<b>AFP</b>	Akut Faz Proteinler
<b>AFY</b>	Akut Faz Yanıt
<b>BCV</b>	Bovine Corona Virus
<b>BoHV-1</b>	Bovine Herpes Virüs-1
<b>BRDC</b>	Bovine Respiratory Disease Complex
<b>BRDK</b>	Siğırların Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksi
<b>BRSV</b>	Bovine Respiratory Synsytial Virüs
<b>BVD-MD</b>	Bovine Viral Diarrhea-Mukozal Disease
<b>BVDV</b>	Bovine Viral Diarrhea Virüs
<b>Ca</b>	Kalsiyum
<b>Cp</b>	Seruloplazmin
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>EDTA</b>	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
<b>Fe</b>	Demir
<b>Fib</b>	Fibrinojen
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrojen Peroksit
<b>Hb</b>	Hemoglobin
<b>HOCl</b>	Hipoklorik Asit
<b>HO<sup>•</sup></b>	Hidroksil Radikalleri
<b>Hp</b>	Haptoglobulin
<b>IPB</b>	İnfeksiyöz Balanopostitis
<b>IPV</b>	İnfeksiyöz Pustuler Vulvovaginitis
<b>ITIH-4</b>	İnter-Alpha-Trypsin İnhibitor Heavy Chain-4
<b>İV</b>	Damar içi
<b>LPS</b>	Lipopolisakkarit
<b>MCH</b>	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Miktarı
<b>MCHC</b>	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

<b>MCV</b>	Ortalama Eritrosit Hacmi
<b>NO<sup>-</sup></b>	Nitrik oksit
<b>O<sub>2</sub></b>	Oksijen
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Superoksit Anyon Radikali
<b>O<sub>3</sub></b>	Ozon
<b>P</b>	Fosfor
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PCV</b>	Hematokrit Yüzdesi
<b>PI</b>	Persiste İnfekte
<b>PIV-3</b>	Parainfluenza -3
<b>PLT</b>	Trombosit
<b>POO<sup>-</sup></b>	Peroksil Radikali
<b>RBC</b>	Total Eritrosit Sayısı
<b>RCOO<sup>-</sup></b>	Organik Peroksit Radikali
<b>RES</b>	Retiküloendotelyal Sistem
<b>RNA</b>	Ribonükleik Asit
<b>RNS</b>	Reaktif Nitrojen Türleri
<b>ROS</b>	Reaktif Oksijen Türleri
<b>SAA</b>	Serum Amyloid A
<b>SC</b>	Deri altı
<b>TAS</b>	Total Antioksidan Status
<b>TOS</b>	Total Oksidan Status
<b>WBC</b>	Total Lökosit Sayısı
<b>α<sub>1</sub>-AGP</b>	Alfa-1 Asit Glikoprotein

**TABLolar DİZİNİ****SAYFA NO**

<b>Tablo 2.1.</b>	BVDV'nin oluşturduğu immun supresyon sonuçları	11
<b>Tablo 2.2.</b>	BRDK'nın başlıca patojenik bakterileri ve virulens faktörleri	22
<b>Tablo 2.3.</b>	Akut faz proteinleri	28
<b>Tablo 3.1.</b>	<i>Mannhemia haemolytica</i> ve <i>Pasteurella multocida</i> identifikasyonunda kriterler	40
<b>Tablo 4.1.</b>	BRDK'lı sığırların klinik değerlendirilmesi için skor tablosu	45
<b>Tablo 4.2.</b>	Çalışmadaki tüm grupların 0, 1, 3 ve 5. günlerdeki vucut sıcaklığı, nabız ve solunum sayılarının istatistiksel değerleri	47
<b>Tablo 4.3.</b>	Grup-I'deki (n=10) hayvanlarda tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki solunum skorları	49
<b>Tablo 4.4.</b>	Grup-II'deki (n=10) hayvanlarda tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki solunum skorları	49
<b>Tablo 4.5.</b>	Hasta grupların burun svaplarından izole edilen bakteriler	50
<b>Tablo 4.6.</b>	Grup-I'deki hayvanların serumlarından saptanan BoVH-1, BVDV, BRSV, PIV-3 ve ADNO-3 antikor bulguları	51
<b>Tablo 4.7.</b>	Grup-II'deki hayvanların serumlarından saptanan BoVH-1, BVDV, BRSV, PIV-3 ve ADNO-3 antikor bulguları	51
<b>Tablo 4.8.</b>	Tüm grupların hematolojik değerleri	52
<b>Tablo 4.9.</b>	Tüm grupların biyokimyasal değerleri	55
<b>Tablo 4.9.</b>	(Devam) tüm grupların biyokimyasal değerleri	56

**Tablo 4.10.** Tüm gruplarda serum Akut faz proteinler (Hp, SAA ve Albumin) ve Total oksidan (TOS) ve Total antioksidan (TAS) konsantrasyonları 61

**SEKİLLER DİZİNİ****SAYFA NO**

<b>Şekil 4.1.</b> Kontrol ve hasta gruplarında, tedavi öncesi (0. gün) rektal sıcaklıkları (°C) (Mean±SD)	47
<b>Şekil 4.2.</b> Hasta gruplarında, tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5). günlerdeki rektal sıcaklıkları (°C) (Mean±SD)	47
<b>Şekil 4.3.</b> Kontrol ve hasta gruplarının, tedavi öncesi (0. gün) total WBC sayıları (10 <sup>3</sup> /ml) (Mean±SD)	52
<b>Şekil 4.4.</b> Hasta gruplarında, tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki WBC sayıları (10 <sup>3</sup> /ml) (Mean±SD)	52
<b>Şekil 4.5.</b> Kontrol ve hasta gruplarında (0. gün) serum Ca ve P değerleri (Mean±SD)	56
<b>Şekil 4.6.</b> Hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum Ca düzeyleri (Mean±SD)	56
<b>Şekil 4.7.</b> Hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum P düzeyleri (Mean±SD)	57
<b>Şekil 4.8.</b> Kontrol ve hasta gruplardaki tedavi öncesi (0.gün) serum Fe değerleri (Mean±SD)	58
<b>Şekil 4.9.</b> Hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum Fe konsantrasyonları (Mean±SD)	58
<b>Şekil 4.10.</b> Kontrol ve hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) serum SAA değerleri (Mean±SD)	60
<b>Şekil 4.11.</b> Hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum SAA konsantrasyonları (Mean±SD)	60
<b>Şekil 4.12.</b> Kontrol ve hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) serum Hp değerleri (Mean±SD)	61
<b>Şekil 4.13.</b> Hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum Hp konsantrasyonları (Mean±SD)	61
<b>Şekil 4.14.</b> Hasta grupların tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum Albumin konsantrasyonlarındaki değişimler (Mean±SD)	62

<b>Şekil 4.15.</b> Kontrol ve hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) serum TAS konsantrasyonları (Mean±SD)	63
<b>Şekil 4.16.</b> Hasta gruplardaki serum TAS konsantrasyonundaki değişimler (Mean±SD)	63
<b>Şekil 4.17.</b> Tedavi öncesi (0. gün) tüm grupların serum TOS değerler (Mean±SD)	64
<b>Şekil 4.18.</b> Hasta gruplardaki serum TOS değerlerinin günlere göre değişimi (Mean±SD)	64



## ÖZET

Bu çalışmada, sığırların enfeksiyöz solunum sistemi kompleksi hastalığında (BRDK) klinik, akut faz proteinler, oksidan ve antioksidan durumu, serum biyokimyası ve hematolojik parametrelerdeki değişimler araştırıldı. Çalışmada 20 hasta, 10 sağlıklı olmak üzere 30 sığır kullanıldı. 20 hasta hayvandan herbir grupta 10 sığır olacak şekilde 2 gruba ayrıldı 10 sağlıklı hayvan ise kontrol grubu olarak kullanıldı. I. Gruba (n=10), tulatromycin 2.5 mg/kg dozda deri altı (SC) tek doz, flunixin meglumin (3 gün) damar içi (İV) ve vitamin E ve selenyum kombinasyonu tek doz olarak uygulandı. II. gruba (n=10) tulatromycin 2.5 mg/kg dozda deri altı (SC) tek doz, flunixin meglumin (3 gün) damar içi (İV) olarak uygulandı. Kontrol ve hasta gruplardaki hayvanlar tedavi öncesinde (0. gün) ve hasta gruplar tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerde klinik olarak muayene edildi. Kontrol grubundan tek sefer, hasta gruplarda tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerde kan ve serum örnekleri alınarak biyokimyasal, hematolojik analizlerle serum akut faz proteinleri Haptoglobulin (Hp) ve Serum Amyloid A (SAA), Total antioksidan (TAS) ve Total oksidan düzeyleri (TOS) ölçüldü. Hasta gruplardaki hayvanlarda Bovine Herpes Virüs-1 (BoHV-1), Bovine Respiratory Syncytial Virüs (BRSV), Bovine Viral Diarrhea Virüs (BVDV), Bovine Parainfluenza-3 Virüs (PIV-3), Adeno Virus (ADNO-3), yönünden serolojik muayeneler yapıldı. Hasta grupların burun swap örneklerinde bakteriyolojik muayeneler yapıldı.

Hasta grupların her ikisinde de kontrol grubuna göre önemli hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler görüldü. Hasta grupların her ikisinde de serum Demir (Fe), Fosfor (P) ve Kalsiyum (Ca) konsantrasyonlarının tedavi öncesinde (0. gün) kontrol grubuna göre önemli derecede ( $P<0.05$ ) düşük olduğu belirlendi. Bu parametrelerin tedaviyle birlikte klinik iyileşmeye paralel olarak yükseldiği gözlemlendi. Hasta grupların tedavi öncesinde total lökosit sayılarının kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu belirlendi. Her iki grupta da tedaviyle birlikte total lökosit değerlerinin azaldığı saptandı.

Her iki tedavi grubundaki hayvanlarda tedavi öncesi SAA ve Hp düzeyleri ile TOS değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlendi ( $P<0.05$ ).

Sonuç olarak, sığırılarda solunum sistemi hastalıkları kompleksinde akut faz proteinlerinden serum Hp ve SAA konsantrasyonlarıyla, oksidatif stres parametrelerinden serum TOS konsantrasyonlarının önemli derecede artış olduğu, bu hastalıkta önemli hematolojik ve biyokimyasal değişimlerin olduğu saptandı. Ayrıca tedavi ile birlikte bu parametrelerin normalleşmeye başladığı belirlendi. Her iki gruba uygulanan tulathromycine ve flunixin meglumin kombinasyonunun hastalığın iyileşmesinde etkili olduğu, ayrıca II. gruptan farklı olarak, vitamin E-selenyum verilen gruptaki (grup-I) klinik iyileşmenin daha belirgin olduğu saptandı.

**Anahtar sözcükler:** Solunum Sistemi Hastalığı Kompleksi, Hematoloji ve Biyokimyasal Parametreler, Akut Faz Proteinler, Oksidatif Stres, Tulathromycin, Flunixin Meglumin, Sağaltım.

## SUMMARY

In this study, acute phase proteins, oxidant and antioxidant status, serum biochemistry and routine haematology parameters were investigated in cattle with respiratory disease complex (BRDK). A total of 30 cattle were used in this study. Twenty infected and 10 healthy cattle were used for the treatment and control groups, respectively. Sick animals randomly divided into two groups of 10 and 2.5mg/kg tulathromycine and intravenous flunixin meglumine and vitamin E was administered in group I and subcutaneously 2.5mg/kg tulathromycine and intravenous flunixin meglumine was administered in group II. all animals were clinically examined before treatment (0. day) and 1,3 and 5<sup>th</sup> days of after treatment. Blood and serum samples were taken from all animals to determine biochemical parameters, acute pahase proteins, TAS and TOS concentrations and haematological parameters at 0,1,3 and 5<sup>th</sup> days of study. Result of laboratory analysis in cattle with bovine respiratory disease complex show that bovine respiratory disease complex causes significant haematological and biochemical alterations in both treatment group. In both treatment group animals had significantly lower iron, phosphorus, calcium levels than control group before treatment. In both treatment group animals had significantly higher Total leucocyte numbers (WBC) relative to controls before treatment. Serum haptaglobuline and serum amyloid A levels in both treatment group were signinficantly higher than control group ( $P>0.05$ ). Serum total oksidant status (TOS) in both treatment group were higher than control group before treatment.

The findings of the present study show that increase in acute phase protein, total oxidant concentration and alterations in some haematological and biochemical parameters in cattle with respiratory disease complex (BRDK). The duration and magnitude of the acute phase proteins and total oxidant concentrations was found to correlate with clinical signs of BRDK.

Clinical findings were improved in five treatment days in both sick groups. This findings indicated that tulathromycine can be effective for BRD therapy.

**Key words:** Bovine Respiratory Disease Complex, Haematology, Biochemistry, Acute Phase Proteins, Oxidative Stress, Treatment, Tulathromycin, Vitamin E, Flunixin.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

### 1.1. Giriş

Sığırlarda enfeksiyöz solunum sistemi hastalıkları kompleksi (BRDK), pek çok viral ve bakteriyel etken tarafından oluşturulan ve ciddi ekonomik kayıplara yol açan bir hastalık tablosudur (Willadsen ve ark. 1977, Gökçe ve ark. 1997, Martin ve ark. 1999, Jericho ve Kozub 2004). Ülkemizde sığırlarda solunum sistemi kompleksi hastalıklarına yol açan bakteriyel, viral ve mikoplazmal etkenlere karşı etkili aşı uygulanmaması, ekonomik kayıpların daha fazla olmasına neden olmaktadır. Hastalığın gelişmesinde enfeksiyöz etkenlerin yanında, hazırlayıcı nitelik taşıyan olumsuz çevre şartlarının büyük etkisi vardır. Bu hastalık kompleksi, özellikle kış aylarının uzun sürdüğü ve hayvanların kapalı, sıkışık ahırlarda barındırıldığı koşullarda daha yaygın ve şiddetli olarak oluşur. Hastalıkların ortaya çıkmasına zemin hazırlayan olumsuz çevre şartlarının başlıcaları: ahırların dar ve havasız olması, ahır sıcaklığı ve relatif nem oranıyla solunum sisteminin lokal savunmasını baskılayan NH<sub>3</sub> gibi zararlı gazların yüksek konsantrasyonda bulunması, hayvanların yetersiz ve dengesiz beslenmesi, makro ve mikro element yetersizlikleri (Salyer ve ark. 2004) ile genç hayvanlara yeterli kolostrum verilmemesi ve ahır hijyenine dikkat edilmemesidir (Belknap ve ark. 1991, Wikse ve Baker 1996, Salyer ve ark. 2004).

Sığırlarda solunum sistemi hastalıkları, verim ve kilo kaybı, ölüm, tedavi masrafları gibi nedenlerle ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Hastalık "shipping fever" ve enzootik pneumoni olarak da adlandırılmaktadır. Hastalık genellikle genç sığırlarda passif immüniteden aktif immüniteye geçiş döneminde ortaya çıkmaktadır (Hagglund 2005). Erişkin sığırlar yeterli immüniteye sahip olduklarından, erişkinlerde fazla görülmez. Özellikle stres koşulları hastalığın ortaya çıkmasında predispozisyon yaratır. Hastalığın ortaya çıkmasını sağlayan stres koşullarında, asıl yapıcı etkenler hastalığı oluştururlar. Hastalığı oluşturan viral ve bakteriyel etkenler bulunmaktadır. Hastalığı oluşturan başlıca virüsler; İnfeksiyöz Bovine Rhinotracheitis Virüs

(BoVH-1), Bovine Respiratory Syncytial Virüs (BRSV), Bovine Viral Diare Virüs (BVDV), Parainfluenza Tip 3 (PIV-3), Bovine Adenovirüs (ADNO-3), Bovine Corona Virüsler'dir. Bu virüslerin solunum yollarını etkilemeleri sonucunda *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis*, *Haemophilus somnus*, *Salmonella dublin*, *Arcanobacterium pyogenes* gibi bakteriler solunum yollarında hastalık oluşturma olanağı bulurlar (Hagglund 2005).

Sığırlarda daha çok deneysel solunum sistemi enfeksiyonlarında bazı akut faz proteinlerdeki değişiklikler çalışılmıştır (Conner ve ark. 1989, Gruys ve ark. 1994, Godson ve ark. 1996). Fakat doğal solunum sistemi enfeksiyonlarında bu akut faz proteinlerin prognostik ve diagnostik önemleri yeterince ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada sığırların doğal enfeksiyöz solunum sistemi hastalıkları kompleksinde akut faz proteinlerden Hp, SAA, ve Albuminin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimleri incelenerek prognostik önemleri değerlendirilecektir.

Sığırlarda oldukça karmaşık bir patogeneze sahip solunum sistemi kompleksi hastalıklarında oksidatif stresin ne ölçüde oluştuğu ve antioksidan durum yeterince ortaya konulamamıştır. Solunum sistemi hastalıkları sırasında oluşan hipoksi (Woolums ve ark. 1999) ve yangıya bağlı olarak oksidatif stresin gelişmesi muhtemeldir. Ancak bu stresin ne ölçüde oluştuğu, patogeneze ve prognoza etkisi ve tedaviyle nasıl değiştiği tam olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmada sığırlarda enfeksiyöz solunum sistemi kompleksi hastalığında oksidatif stres parametreleri tedavi öncesi ve tedavi sonrasında belirlenerek bu parametrelerin prognostik önemleri ile hastalığın patogenezisindeki etkileri araştırılacaktır.

## 1.2. Amaç

Sığırların BRDK'sında bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerindeki olası değişikliklerin araştırılması, sığırların BRDK tedavisinde Tulathromycin, Flunixin meglumin ve vitamin E-selenyum kombinasyonunun etkinliği araştırılması, sığırların BRDK hastalığında akut faz proteinlerden Hp, SAA, ve albumin'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimlerinin araştırılması, oksidatif stres parametrelerinden Total oksidan status (TOS) ve Total antioksidan status (TAS) değerlerinin sığırların BRDK'sında tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksi**

#### **2.1.1. Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinin Viral Etkenleri**

##### **2.1.1.1. Bovine Herpes Virüs-1**

###### **2.1.1.1.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Bovine Herpes Virüs-1 (BoHV-1), herpesviridae familyasına ait Alphaherpesvirinae alt familyası içinde bulunan Varicellavirus genusunun üyesi olup, Herpesvirales orderinde bulunur (Turin ve ark. 1999, Davison ve ark. 2009, OIE 2010). Etken çift zincirli Deoksiribonükleik Asit (DNA) materyali içermektedir. Hastalığın patogenezinde ve immun yanıtın oluşumunda viral glikoproteinler önemli rol oynamaktadır. Virüs, antijenik ve genetik özellikleri bakımından diğer ruminant herpes virüsleriyle yakından ilişkilidir (OIE 2010).

Bovine Herpes Virüs-1, Sığırlarda bağışıklık sistemini baskılayarak üst solunum sistemi enfeksiyonları, konjunktivitis, genital enfeksiyonlara neden olmaktadır. İmmun sistemin baskılanması sonucunda sığırlarda BRDK'yı başlatır. BoHV-1'in antijenik ve genetik analizlere göre saptanmış 3 alt tipi vardır. Bunlar; BoHV-1.1, BoHV-1.2a ve BoHV-1.2b'dir. Alt tip 1 virüs izolatları İnfeksiyöz Bovine Rhinotracheitis (İBR)'nin etkenidir, sıklıkla solunum sisteminin yanısıra atık fötuslarda bulunur (Metzler ve ark. 1985, Turin ve ark. 1999). Alt tip 1 suşları Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da yaygındır. Alt tip 2a Brezilya'da yaygındır. BoHV-1 tip 2a çoğunlukla abortlar, İnfeksiyöz Balanopostitis (IPB), İnfeksiyöz Pustuler Vulvovaginitis (IPV) ve İBR gibi solunum ve genital sistemin enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Alt tip 2b suşları IPV, IPB ve solunum sistemi hastalıklarına sebep olurken, atık oluşumuna neden olmamaktadır (Van Oirschot 1995, D'Arce ve ark. 2002). Alt tip 2b, alt tip 1 den daha az patojendir ve çoğunlukla Avrupa ve Avusturalya'da izole edilmiştir (Edwards ve ark. 1990).



Sığır yetiştiriciliğinde atık ve genital enfeksiyonların olma olasılığı daha yaygındır. Genital enfeksiyonlar çiftleşme yada enfekte bir hayvanla yakın temastan sonraki 1-3 gün içinde oluşur. Boğalarda IPB ve ineklerde IPV oluşabilir. Subklinik enfekte boğaların spermalarının kullanılması sonucunda suni tohumlama yoluyla bulaşma oluşabilir (Yates 1982).

Bovine Herpes Virüs-1, dünya üzerinde yaygın olarak bulunan bir patojen olup, bölgesel insidensi ve prevalansı coğrafik duruma ve hayvanların bakım ve beslenmesine göre değişiklik göstermektedir (Muylkens ve ark. 2007). Hastalık besi sığırlarında daha yaygın ve şiddetli seyrederek ölümlere neden olmaktadır. Stres koşulları hastalığın ortaya çıkışını arttırmaktadır. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar olmadığı sürece hastalıkta ölüm oranı genellikle düşüktür. Erişkin sığırlar hastalığın başlıca rezervuar olarak görev yaparlar. BoHV-1'in nöral dokularda latent enfeksiyonlar oluşturması da epidemiyolojide önemli rol oynar. Stres koşullarında latent enfeksiyonlar aktifleşerek çevreye virüs atılmana neden olmaktadır. Modifiye canlı BoHV-1 aşıları da latent enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Hastalıkta yaş ve cinsiyet predispozisyonu üzerinde yapılan çalışmalarda erkek hayvanlarda seropozitifliğin dişilerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hayvanların direkt teması, hayvan nakilleri, sürüye yeni hayvan katılması hastalığın yayılmasında önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Ayrıca hayvanların kalabalık ve sıkışık ortamlarda barındırılmasında hastalık oluşum oranını arttırmaktadır. Latent enfeksiyonların aktifleşmesinde doğum, çiftleşme, transport, düvelerin erişkin sığır gruplarına dahil edilmesi durumlarında artmaktadır (Muylkens ve ark. 2007).

Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar olsun olmasın, BoHV-1'in akut enfeksiyonunu takiben hayvanlar ömür boyu latent enfekte kalır. Latent enfeksiyonların belirlenmesinde BoHV-1 spesifik antikorların belirlenmesi yöntemi kullanılmaktadır. Maternal antikorların varlığı bu yöntemi işlevsiz

hale getirebileceğinden, alternatif olarak Polymerase Chain Reaction (PCR) yönteminden yararlanılır (Suresh ve ark. 1995).

#### **2.1.1.1.2. Klinik Semptomlar**

Hastalıkta oluşan klinik semptomların şiddeti, etkenin virulansı, hayvanın yaşı ve beraberinde bakteriyel etkenlerin olup olmadığına göre değişir. Subklinik enfeksiyonlar yaygın olarak görülür. Buzağılarda yetersiz passif immunité hastalık semptomlarının daha şiddetli olmasına neden olmaktadır. Seronegatif buzağılara intranasal inokulasyonu takiben, 4-5 gün içerisinde yüksek ateş (40-41°C), iştahsızlık oluşmaktadır. Süt sığırlarında süt veriminde belirgin düşme oluşur. İki-üç günlük inkübasyon dönemini takiben solunum sistemi ve okular semptomlar gelişir. BoHV-1'in primer replikasyon yaptığı bölgelerde yangısal reaksiyonlar oluşur (Yates 1982, Muylkens ve ark. 2007).

Bovine Herpes Virüs-1'in doğal enfeksiyonunda solunum ve genital formları için inkübasyon süresi 2 ile 6 gündür (Yates 1982). Solunum formunda klinik bulguları, burun mukozasında hiperemi, iştahsızlık, seröz-mukopurulent burun akıntısı, yoğun salivasyon, burun deliklerinin her ikisinde ve larinkste purulent akıntı, tracheal lümende nekrotik yangı ürünleri birikimi ve tracheitisten dolayı şiddetli solunum güçlüğü belirtileri ve öksürük şeklindedir. Nazal mukoza üzerinde kümeler halinde çok sayıda grimsi nekrotik odaklar oluşur. Ayrıca konjunktivitis ve gözyaşı akıntısı da yaygın olmasa da görülebilir (Muylkens ve ark. 2007). Bakteriyel pneumoninin yokluğunda, klinik bulguların başlangıcından 4 ile 5 gün sonra tipik iyileşmeler oluşur (Yates 1982).

Doğal BoHV-1 enfeksiyonlarında inekler de gebeliğın 4-8. aylarında abort yapar. Abortlar solunum formuyla aynı zamanda oluşabileceği gibi, enfeksiyondan sonraki 100. güne kadarda görülebilir, muhtemelen latent virüsün reaktivasyonu ile sonuçlanır (Yates 1982). BoHV-1, maternal-fetal

bariyeri aşarak fütusta infeksiyon oluşturabilmektedir. Kongenital olarak enfekte buzağılarda multisistemik enfeksiyonlar oluşabilmektedir. Özellikle aşırı salivasyon ve diare virusun sindirim sistemine invaze olduğunu gösterir. Sindirim sisteminin enfekte olması sonucunda glossitis, özefagitis ve akut nekrotize rumenitis oluşabilmektedir (Muylkens ve ark. 2007).

Genital BoHV-1 enfeksiyonu formu, genellikle çiftleşmeyle bulaşma oluşmaktadır. Bu formda ineklerde IPV, boğalarda IPB oluşmaktadır. Genital organlardaki infeksiyon boğalarda orşitis, ineklerde endometrise kadar ilerleyebilir (Muylkens ve ark. 2007). Genital enfeksiyonlarla ilgili olarak ilk klinik bulgular sık idrar yapma ve hafif vaginal yangıdır (Yates 1982). Vajinal mukoza üzerinde ülser ve erozyonları takiben, küçük papüller veya vulvanın şişkinliği de yaygın bir şekilde gözlenir. Boğalarda penis ve prepusyumu üzerinde benzer lezyonlar oluşur. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişirse, bir kaç hafta boyunca purulent vaginal akıntı, geçici infertilite, mastitis ve endometritis oluşabilir. Bakteriyel enfeksiyonların yokluğunda, hastalar genellikle iki hafta içinde iyileşir (Yates 1982).

### **2.1.1.1.3. Korunma**

Hastalığın eradikasyonu için, eğer sürü küçükse latent enfekte hayvanlar serolojik olarak belirlenerek sürüden çıkarılabilir. Nitekim İsviçre, Danimarka ve Avusturya'da BoHV-1 ile enfekte hayvanların belirlenmesi için serolojik testler yapılarak enfekte hayvanlar sürüden çıkarılmaktadır (Ackermann ve Engels 2005). Bu ülkelerde sığır popülasyonu az olduğu için hayvan hareketleri kontrol edilebilir. Buna karşın ABD ve diğer birçok ülkede eradikasyonun zor ve pahalı olmasından dolayı bu yöntemle eradikasyonu çok zordur (Ackermann ve Engels 2005). Korunma için aşılama önemli bir yer tutmaktadır. Aşılama klasik olarak İnaktif veya ölü BoHV-1 ve modifiye canlı virus aşılıları mevcuttur. İnaktif aşılama ile başarı elde edilmesi için sürüde IBR-IPV semtomu gösteren hayvanların bulunmaması gerekmektedir. İlk aşılama yapıldıktan sonra 2 hafta sonra tekrarlama yapılmalı ve her 6 ayda bir

aşılama yenilenmelidir. Modifiye canlı aşılar intranasal yolla kullanılmaktadır. Bu aşılar latent enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Burgu ve Dağalp 1999). Marker aşilarla; aşıli ve enfekte hayvanların ayırımı yapılabilmekte ve sürüde taşıyıcıların belirlenmesi ile eliminasyonuna olanak sağladığından, daha çok damızlık hayvanlarda tercih edilmektedir (Baker ve ark. 1986). Maternal antikor taşımayan, 5-6 aylıktan büyük tüm hayvanların kontrol edilmesi ve uygun aşı çeşitlerinden biri ile aşılama yapılması önerilmektedir.

### **2.1.1.2. Bovine Respiratory Syncytial Virüs**

#### **2.1.1.2.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Bovine Respiratory Syncytial Virüs paramyxoviridae ailesi içinde pneumovirüs cinsinde bulunan, 35-150nm boyutlarında RNA içeren bir virüstür. Virüsün elektromikroskoptaki görüntüsü incelendiğinde pleomorfik veya filamentos özellik taşır (Smith ve ark. 1974). BRSV, bizzat hastalığa sebep olabilen ve aynı zamanda sığırların solunum sistemi hastalıkları kompleksine katılan çok önemli patojenik bir virüstür. Sığırcılık endüstrisinde BRSV'nin olumsuz etkisi oldukça büyüktür. Yapılan bazı çalışmalarda, sütçü sığırlardaki solunum hastalıklarının %60'dan daha fazlasına BRSV enfeksiyonunun sebep olduğu belirlenmiştir (Baker ve ark. 1986). Besi sığırlarında ise bu oran %70 den daha fazla olabilir. Ölüm %2-3 arasındadır fakat bazı salgınlarda %20 gibi daha yüksek oranlarda olabilir. BRSV insanlarda enfeksiyöz akciğer hastalığının en önemli sebebi olan insan RSV ile benzerlik gösterir (Baker ve ark. 1986).

Bovine Respiratory Syncytial Virüs Avrupada 1970 yılında identifiye edilmiştir (Brodersen 2010). BRSV etkeni dünyanın pek çok yerinde yaygın olarak bulunmuştur. Virüs, Avrupa, Amerika ve Asya'da izole edilmiştir (Valarcher ve Taylor 2007). Klinik semptom göstermeyen hayvanlarda da yüksek oranda seropozitiflik bulunabilir (Brodersen 2010). Hastalık daha çok kış aylarında yaygın olarak ortaya çıkar. Bazen yaz aylarında da oluşabilir. Seroprevalansı %30-70 arasında değişir. Süt sığırlarında %60, et sığırlarında

%70 oranında oluşur. Hastalık çoğunlukla bir yaşındaki sığırlarda klinik tablo oluşturmaktadır. Şiddetli klinik semptomlar çoğunlukla buzağılar da oluşur. Fakat erişkin sığırlarda da oluşabilir. BRSV morbiditesi %60-80 iken mortalite %20'lere ulaşabilir. BRSV'de bulaşma direkt temas veya aerosolizasyonla olmaktadır (Valarcher ve Taylor 2007).

#### **2.1.1.2.2. Klinik Semptomlar**

Bovine Respiratory Syncytial Virüs enfeksiyonunun inkübasyon periyodu yaklaşık 2-5 gün arasında değişmektedir. BRSV ya üst solunum yollarına yerleşerek asemptomatik olarak kalır, yada alt ve üst solunum yollarının her ikisine de yerleşerek semptomatik seyrederek. (Valarcher ve Taylor 2007). BRSV enfeksiyonları genellikle subklinik olarak seyrederek, fakat geçici yüksek ateş ve dispneye yol açabilir (Hagglund 2005). Buzağuların BRSV enfeksiyonu genellikle yaşlı hayvanların enfeksiyonundan daha şiddetlidir. Enfeksiyon yüksek ateş, burun akıntısı, abdominal solunum, askultasyonda bronkopneumoni ve bronşiolitiste saptanan patolojik akciğer sesleri, iştahsızlık, depresyon, öksürük, solunum sayısında artış, mukozalarda siyanozis ve ağız açık solunumla birlikte çok şiddetli solunum güçlüğüyle karakterizedir. Hastalıkta bazen subkutan amfizem de oluşabilmektedir. Sekonder bakteriyel mykoplazmal enfeksiyonlarla birlikte seyrettiğinde klinik belirtilerin şiddeti artmaktadır (Hagglund 2005, Valarcher and Taylor 2007). Bu durumlarda şiddetli solunum stresi, inlemeli ekspirasyon, baş aşağıda ve ileriye doğru uzatılmış, dil dışarıda, ağızda salivasyon artışı belirtileri görülür. Bu hayvanlarda akciğer askultasyonunda pulmoner amfizem ve ödemden dolayı çıtırtılar ve hırıltılar duyulur (Valarcher ve Taylor 2007). Bazı fatal olgularda tek enfeksiyöz ajan olarak BRSV bulunabilmektedir. Bu da erken aşamada sadece BRSV'nin enfeksiyon oluşturduğunu, hastalığın ilerlemesiyle sekonder bakteriyel ve mykoplazmal etkenlerin katıldığını göstermektedir. Bu durum da hastalığın erken dönemde tanısının önemini ortaya koymaktadır (Rosa Elena Sarmiento ve ark. 2012).

Buzağılarda oluşturulan deneysel enfeksiyonlarda 40°C ye varan yüksek ateş, solunum sayısında artış, anoreksia, seröz burun akıntısı, mermede kuruma ve depresyon saptanmıştır. Deneysel inokulasyonu takip eden 6. günde nazal swap örneğinde virüs izole edilmiştir (Brodersen 2010).

#### **2.1.1.2.3. Tanı**

Hastalığın tanısı klinik semptomlar, nekropsi bulguları, virüs izolasyonu, viral antijenlerin saptanması, viral nükleik asitlerin saptanması ve serolojik yöntemlerle yapılmaktadır (Smith ve ark. 1974).

#### **2.1.1.2.4. Nekropsi**

Nekropside akciğerlerinin patolojik değerlendirmelerinde, bronko-interstisiyel pneumoni saptanabilir (Valarcher ve Taylor 2007). Lezyonların daha çok akciğerlerin kraniodorsal bölgelerinde lokalize olduğu saptanır. Akciğerlerde kızarıklık, kıvamda sertleşme, amfizematöz kabarcıklar ve bazen geniş alanlarda konsolidasyonlar görülür. Ayrıca doğal enfeksiyonlarda cor pulmonale de oluşabilmektedir. Mikroskopik incelemede bronşial ve bronşiolar epitelyal nekrozis saptanır (Brodersen 2010).

#### **2.1.1.2.5. Korunma**

Korunmada modifiye canlı virüs ve inaktif virüs içeren aşılama kullanılmaktadır (Taylor ve ark. 2005).

### **2.1.1.3. Bovine Viral Diarrhea Virüs**

#### **2.1.1.3.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Bovine Viral Diarrhea Virüs pestivirus genusunun bir üyesi olup, 40-50nm çapında ve genetik materyal olarak Ribonükleik Asit (RNA) içerir. Pestivirüsler, Flaviviridae familyasında sınıflandırılır. BVDV'nin iki alt tipi

sınıflandırılmıştır. Bunlar BVDV-1 ve BVDV-2 tipleridir. Virüsün sebep olduğu hastalık tablosu ilk kez 1946’larda saptanmış, ancak etken 1957 yılında virüs BVDV olarak adlandırılmıştır (Ridpath 2010). BVDV antijenik olarak hog kolera ve border hastalığı virüsleriyle ilişkilidir. BVDV pek çok hastalıkla ilişkilidir. Bunlar: sublinik enfeksiyonlar, bovine viral diare/mukozal disease, abort, fütal mumifikasyon, kongenital defektler, solunum sistemi hastalıkları kompleksinde rol alma ve persistent enfeksiyonlardır. Bu virusun immun supresif özelliklerinden dolayı sığırların BRDK hastalığında etkili olduğu saptanmıştır. BVDV’de başlıca rezervuarlar persiste infekte (PI) sığırlardır. BVDV’nin sığır solunum sistemi hastalıklarındaki rolü halen tartışmalıdır. BVDV ile *P. multocida*’nın sinerjik etkili olduğu saptanmıştır. BVDV’nin solunum sistemi hastalıklarındaki rolü; virüsün immunupresyon oluşturarak, diğer virüs ve bakterilerin solunum yollarında hastalık yaptığı yönündedir (Larson ve ark. 2004, Burciaga-Robles ve ark. 2010).

Bovine Viral Diarrhea Virüs enfeksiyonunda solunum sistemi hastalıklarının oluşmasında bazı faktörler etkili olmaktadır. Bunlar: BVDV’nin virulansı, enfeksiyon tipi (akut veya persistent), virüse maruz kalma zamanı (fütal veya postnatal) ve sekonder patojenlerin varlığıdır. BVDV, genellikle diğer solunum sistemi virüs veya bakterileriyle immun sistemi baskılayarak etki eder (Tablo 2.1) (Ridpath 2010).

**Tablo2.1.** BVDV’nin oluşturduğu immun supresyon sonuçları (Ridpath 2010).

Değişiklik	Etki	Sonuç
Kemotaksis azalması Fe ve CD14 ve complement reseptör expresyonunda azalma Fagositozis azalması	Nötrofil fonksiyonunda azalma	Bakteriyel enfeksiyonlara karşı immunite zayıflaması
TNF- $\infty$ üretiminde azalma ve IL-1 inhibitörlerinde artış	Yangısal ve T-cell sitokin üretiminde azalma	Doğal ve adaptif immun yanıtta azalma
IFN üretiminde azalma	Antiviral yanıtın azalması	Viral enfeksiyonlara karşı koymada zayıflama
MHC II üretiminde azalma	Antijen prezantasyonunda azalma	Adaptif immun yanıt kapasitesinde azalma
MHCI expresyonunda azalma	Sitotoksik T lenfosit yanıtında azalma	İmmun evazyon ve viral enfeksiyonlarda artış

### 2.1.1.3.2. Semptomlar

İnkübasyon periyodu 3-5 gün arasında değişkenlik gösterir. Aşılanmamış hayvanlarda enfeksiyon şiddetli seyreder. Çoğu BVDV enfeksiyonları subklinik olarak seyreder. BVDV enfeksiyonundaki klinik semptomlar hayvanın immun durumu, etkenin tipine göre farklılık göstermektedir. Klinik hastalık sendromları üç katagoride sınıflandırılır. Bunlar: Akut BVDV, uterus enfeksiyonları ve PI hayvanlardaki hastalıklardır. Akut BVDV'de yüksek ateş, iştahsızlık, depresyon, göz ve burundan akıntı, ağızda ülserler, kanlı ishal ve pneumoni gelişir. Bazı hayvanlar ölürken, bazıları 1-2 hafta içerisinde iyileşir. Virüs immun sistemi baskıladığından sığırların BRDK hastalığına yakalanmasına olanak sağlar (Tremblay 1996). İntrauterin enfeksiyonlarda, Gebeliğin 2. trimesterinde bulunan hayvanlar klinik semptomları takiben abort yapabilirler, buzağılarda kongenital defektler gelişebilir. İlk trimesterdeki enfeksiyonlarda ise embriyonik ölümler gerçekleşir. Bazen de abort veya embriyonik ölüm gerçekleşmez ve buzağılar persistent infekte olarak doğarlar (Tremblay 1996).

Persiste infekte hayvanların oranı %0.5-3 arasında değişir. Fakat bu hayvanlar diğer sağlıklı hayvanlara sürekli virüs bulaştırma potansiyeli taşırlar. Persiste infekte buzağıların %50'si yaşamlarının ilk 12 ayında ölmektedir. Bunların bazıları Bovine Viral Diarrhea-Mukozal Disease (BVD-MD) hastalığından dolayı ölmektedir. BVD-MD, şiddetli diare, ağız mukozasında ülser ve erozyonlarla karakterize olup, genellikle 6-24 aylık hayvanlarda görülür ve %100 mortaliteyle seyreder (Liebler-Tenorio ve ark. 2005).



### **2.1.1.3.3. Bulaşma**

Bovine Viral Diarrhea Virüs oldukça bulaşıcıdır. Virüs nazal sekresyonlar, salya, kan, idrar, semen ve plasental sıvılarda bulunur (Tremblay 1996, Larson ve ark. 2004). Bu durum horizontal bulaşmayı kolaylaştırır. Virüs direkt temas veya vücut sıvılarıyla atıldıktan sonra indirekt olarak su ve besinlere karışır ve diğer hayvanların bu maddeleri almalarıyla oral veya nazal yolla bulaşma gerçekleşir. PI sığırlar yaşamları boyunca sürekli etrafa virüs bulaştırırlar. BVDV ile enfekte gebe inekler gebeliğin 1-4. aylarında, virüs vertikal olarak plasenta yoluyla buzağıya bulaşır (Liebler-Tenorio ve ark. 2005). Virüs ayrıca semende bulunduğu zaman doğal çiftleşme veya suni tohumlama sırasında ineklere bulaşabilir. Teşhis ve tedavi amacıyla kullanılan enjektör iğnesi, cerrahi malzeme, rektal muayene eldivenleri gibi enfekte hekimlik malzemeleri ile de bulaşma mümkündür (Tremblay 1996).

### **2.1.1.3.4. Tanı**

Bovine Viral Diarrhea Virüs tanısı klinik belirtiler, nekropsi bulguları, serolojik testler, virüs izolasyonu, Floresan antikor test ve PCR testleriyle gerçekleştirilmektedir .Virüs burun swapları, serum ve vücut dokularından izole edilebilmektedir (Tremblay 1996, Larson ve ark. 2004, OIE 2010).

### **2.1.1.3.5. Tedavi ve Korunma**

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Sekonder enfeksiyona karşı antibiyotikler, sıvı ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar uygulanır.Hasta hayvanlar sürüden ayrı bir yere alınır. Bakım ve beslenme şartlarının düzeltilmesi, stres koşullarının ortadan kaldırılması önem taşır (Gül 2006). Korunmada sürüye yeni hayvan alınırken hayvanın test edildikten sonra alınması önem taşır. Enfekte hayvanlar sürüden çıkarılır ve sağlam hayvanlara aşı uygulanır. Aşılamadan önce sürüde serolojik testlerle antikor

taraması yapılmalıdır (Liess ve moenning 1990). Aşılamada iki tip aşı kullanılmaktadır. Bunlar modifiye canlı aşilar ve inaktif aşilar kullanılmaktadır. Modifiye canlı aşiların immun supresyon ve ftal infeksiyonlara yol açma riski bulunmaktadır (Tremblay 1996).

#### **2.1.1.4. Bovine Parainfluenza-3 Virüs**

##### **2.1.1.4.1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Bovine Parainfluenza-3 Virüs (PIV-3) Paramyxoviridae familyasında bulunun Respirovirus genusuna ait, tek zincirli RNA içeren ve zarflı bir virüstür. Başlıca solunum sistemindeki epitelyal hücrelerde replike olmaktadır (Tsai ve Thomson 1975). Virüs antijenik olarak insan ve koyun PIV-3 ile yakından ilişkilidir. PIV-3 ilk kez ABD'de 1950'lerde BRDK belirtileri gösteren sığırılarda izole edilmiş olup (Hagglund 2005). daha sonra dünyanın pek çok yerinde yaygın olarak saptanmıştır. PIV-3 ile epidemiyolojik çalışmaların çoğu Avrupa'da yapılmıştır. PIV-3 temperate iklimlerde daha çok soğuk havanın hakim olduğu sonbahar ve kiş aylarında ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon genellikle mix olarak diğer virüs ve bakterilerle birlikte oluşmaktadır (Ellis 2010). Enfeksiyonun bulaşması solunum yoluyla olmaktadır. Hasta hayvanların okular ve nasal sekresyonlarından sağlam hayvanlara bulaşma oluşur. Bu nedenle kalabalık, sıkışık ortamlarda barındırılan hayvanlar arasında enfeksiyon hızla yayılır (Ellis 2010). İndirekt olarak taşınma arabaları, enfekte yem ve ahır malzemeleri ile de nakledilebilir. Sürüye yeni katılmış subklinik enfekte hayvanlar bulaşmada önemli rol oynar (Akpınar 2013). PIV-3 enfeksiyonu komplike olmamış enfeksiyonda genellikle subklinik seyirlidir, nazal ve konjuktival akıntı dikkati çekmektedir (Gl 2006). Fakat çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme yetersizliği, olumsuz evre koşulları ve çeşitli stres faktörlerine bağlı olarak hastalık salgınları görülebilir (Akpınar 2013). PIV-3, alt ve üst solunum yollarındaki epitel hücrelerini enfekte ederek, bakterilerin pulmoner üremelerini kolaylaştırır. Virüs aynı zamanda makrofajları da enfekte ederek, makrofajların bakterisidal etkilerini bertaraf ederken, aynı zamanda lenfosit

üretimi de baskılar. Enfekte makrofajlar, yağ asitleri metabolizması ve sekresyonunun bozulmasına buna bağlı olarak da immunsupresif prostaglandin salgısına yol açmaktadır (Carrington 2007).

#### **2.1.1.4.2. Klinik Semptomlar**

Deneysel enfeksiyonlarda, etkenin alınmasını takip eden 2-4 gün içinde 40-41.4°C 'ye varan yüksek ateş oluşur. Yüksek ateş 7-10 gün devam edebilir. İlk görülen klinik semptom kuru bir öksürüktür. Rinitisten dolayı mukopurulent bir burun akıntısı şekillenir. Yüzeysel ve hızlı bir solunum vardır. Solunum sayısı 60/dakika civarındadır. Oskültasyonda kuru raller saptanır (Carrington 2007). Komplike olmamış PIV-3 enfeksiyonları genellikle hafif seyirlidir ve 10 gün den az bir sürede düzelir (Ellis 2010). Doğal enfeksiyonlar genellikle *M. hemolytica* ve *M. bovis* ile birlikte oluşmaktadır. PIV-3 enfeksiyonu genellikle BRSV enfeksiyonundan daha hafif seyirlidir (Hagglund 2005).

## **2.2. Sığırlarda Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinin Başlıca Bakteriyel Etkenleri**

Sığırların BRDK'sında rol oynayan başlıca bakteriler: *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* ve *M. bovis*'tir.

Dünyadaki mevcut besi sisteminin yarattığı stres, buzağuların sütten kesilmesi ve satışı sonrası karıştığı diğer sürülerin aşılama ve hastalık durumunun bilinmemesinin yani sıra nakil sırasındaki dehidrasyon, açlık, hava durumu, sıcak, soğukluk yem değişikliği gibi stres yaratan durumlardır (Rice ve ark. 2008). Buzağuların bu satış sonrası gelişen soğuk stresin yarattığı durum serum kompleman aktivitesinde azalmayla birlikte plazma kortizon düzeylerinin geçici artmasına neden olmaktadır (Srikumaran ve ark. 2008).

### 2.2.1. *Mannheimia Haemolytica*

Sığırlardaki akut BRDK'nın başlıca nedeni olarak kabul edilir. Başlıca virulens faktörü ruminant spesifik lökotoksindir. Bu lökotoksin ruminantlarda total lökosit sayısı (WBC) lizisine neden olmaktadır. *M. haemolytica* klasik olarak fibrinöz pleuropneumoniye neden olmaktadır. Lezyonlar lobar pneumoni veya bronkopneumoni ile birlikte fibrinöz pleuritis olarak da adlandırılmaktadır (Gioia ve ark. 2006).

*Pasteuralla haemolytica* olarak da bilinen *M. haemolytica* gr(-), fakültatif aneorobik bir bakteridir (Gioia ve ark. 2006). *M. haemolytica*'nın patogeneziyle ilgili birçok virulens faktörü vardır. Kapsüller yapısıyla yapışmasında ve yayılmasında gelişen immun cevaba karşı dış membran proteinlerinin adhezinlerle kolonizasyon sağlar; neuromidaz ile solunum yollarındaki mukozal viskoziteyi azaltarak bakterinin hücre yüzeyine erişimini sağlamaktadır (Hodgins ve Shewen 2004). Lipopolisakkarit (LPS) kompleksi ile sığır lökosit ve trombositlerin parçalanmasına sebep olan lökotoksin cevabıyla akut yangıya, solunum güçlüğü, ödem ve kanamaya sebep olur (Gioia ve ark. 2006).

*Mannheimia haemolytica* A1, A2, A5, A6, A7, A8, A9, A12, A13, A14, A16 ve A17 olmak üzere toplamda 12 kapsüller serotiplere ayrılmıştır (Srikumaran ve ark. 2008). Organizmada esas olarak nazofarenks ve tonsiller klipte bulunmakla birlikte ruminantların üst solunum yolu normal florasında bulunmaktadır (Highlander 2001). A1 ve A2 sığır ve koyunların üst solunum yollarında kolonizasyonu bilinen ancak sığırlarda klinik olarak baskın serotipi A2 dir (Hodgins ve Shewen 2004). Serotipi A1 pneumonik dokusunda izolasyonu en sık olan tiptir ancak A6, A7, A9, A11 ve A12 de izolasyonu yapılmıştır (Hodgins ve Shewen 2004).

### 2.2.2. *Pasteurella Multocida*

Enzootik pneumoni ve BRDK'nın başlıca etkenlerinden biridir. Tipik olarak bronkopneumoniye neden olmaktadır.

*Pasteurella multocida* 5 kapsüler (A-f) serogruplarına ve 16 somatik serotiplerine sahiptir (Boyce ve Adler 2000, Czuprynski ve ark. 2004, Hodgins ve Shewenn 2004, Dabo ve ark. 2008). En çok izole edilen *P. multocida* A:3'dür (Harper ve ark. 2006). *P. multocida* yaygın olarak shipping fever ve enzootik buzağı pneumonisi sendromları olarak adlandırılan genç sığırların solunum sistemini etkileyen yüksek ateş ile seyreden buzağuların önemli bir hastalığının etkenidir (Apley 2006). *P. multocida*'nın oluşumunda bir kısım predizpoze faktörler gelişmektedir. Bu faktörler immun sistemi baskılayan stres, iklim ve çevresel olumsuzluklar, yem değişikliği, bozuk ya da küflü yemleme durumları, satış ve nakil sırasındaki koşullar yanında BRDK'nin diğer bakteriyel patojenleri, sindirim sistemi patojenleri ve parazitler enfestasyonu sonucunda gelişen stres faktörleridir (Boyce ve Adler 2000, Angen ve ark. 2009).

*Pasteurella multocida* genç, sütten kesilmiş buzağuların ve besi sığırlarının burun ve derin yutak salgılarında izole edilir (Hunt ve ark. 2000, Dabo ve ark. 2008). Klinik olarak normal olan sığırlarda bu oran %20-60 arasında bildirilmiştir (Duff ve Galyean 2007, Dabo ve ark. 2008, Angen ve ark. 2009). *P. mutocidanın* klinik olarak enfekte olan sığırlardaki izolasyon oranı klinik olarak normal olan sığırların yarısı oranındadır (Carrol ve Forsberg 2007, Dabo ve ark. 2008). Ölüm ile sonuçlanan BRDK'lı besi sığırlarının akciğerlerinde nekropsisi sonucu yapılan mikrobiyolojik incelemede sıklıkla *P. multocida* bildirilmiştir (Dabo ve ark. 2008).

### 2.2.3. *Histophilus Somnus*

*Histophilus somnus*'da diğerk bakteriler gibi buzağı ve besi sığırlarında normal nazofarengal florada bulunur ancak yoğunluklu olarak alt solunum sisteminde kolonize olur (Booker ve ark. 1999, Derosa ve ark. 2000, Apley 2006, Angen ve ark. 2009). *H. somnus*'un klinik belirti gösteren BRDK'lı vakalardaki oranı klinik belirti göstermeyen sığırlardaki izolasyon oranından daha yüksek bildirilmiştir (Corbeil 2008). Patogenezinde büyük dış zar proteinleri ve lipooligosakkaritlerin virölans faktörü bakımından *M. haemolitica*'ya benzerdir fakat ek olarak histamin ve ekzopolisakkarid üretir (Berghaus ve ark. 2006, Corbeil 2008). Immunglobülün bağlama proteini özellikle endotel hücrenin kasılmasını sağlayarak organizmanın kan yoluyla yayılmasını sağlayan sitotoksik bir aktiviteye sahiptir (Corbeil 2008).

Solunum yolları enfeksiyonları yanında abortlar ve genital sistemde de enfeksiyonları bildirilmiştir (Orr 1992 ve Booker 2005). Genel olarak *H. somnus*, *P. multocida* ve *P. haemolitica* aynı akciğer numunesinde izole edilmektedir (Corbeil 2008).

Özellikle etçi sığırlardaki BRDK'nın başlıca nedenlerinden biridir. *H. somnus* lipooligosakkaritleri endotelial hücrelerde apoptozis ve platelet agregasyonuna neden olmaktadır. *H. somnus* fibrinli pneumoni ile birlikte bronkopneumoniye neden olmaktadır. Etken ayrıca tromboembolik meningoensefalitis, fibrinöz perikarditis, miyokarditis, poliartritis ve abortlara yol açmaktadır (Orr 1992, Booker 2005).

### 2.2.4. *Mycoplasma Bovis*

Buzağılarda kronik BRDK oluşumunda önemli rol oynayan bir etkidir. Sütçü ırk buzağılarda otitis media, pneumonie ve artritise neden olmaktadır. *M. bovis* hücre duvarı yerine üç katlı bir membrana sahip olup çoğunlukla derin solunum sisteminde bulunur. Burun sıvıplarında yapılan incelemelerde

izolasyonu pek başarılı olmamıştır (Khodakaram-Tafti ve Lopez 2004, Caswell ve Archambault 2008).

*M. bovis'in* serolojik çalışmalarında Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kitleri başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Daha moleküler düzeyde serotipik incemeler için PCR kullanılmaktadır (Caswell ve Archambault 2008). Bu mekanikler çoğunlukla organizmanın epidemiyolojik hareketlerini ortaya koymada kullanılmaktadır (Byrne ve ark. 2001, Rosenbusch ve ark. 2005). Solunum sistemine girdikten sonra kan akımıyla birlikte solunum hücreleri arasında hareket edebilir (Caswell ve Archambault 2008). Bir gün içinde bakteriyemi evresi gelişir ve bu durum bir haftadan fazla süre devam edebilir (Caswell ve Archambault 2008). Bakteriyemi sona erdikten sonra organizma diğer vücut dokularındada izole edilebilir (Apley 2006, Caswell ve Archambault 2008). Mycoplasmanın solunum formunun artritis ile ilgili durumu muhtemelen bu mekanizmayla ilgilidir (Apley 2006, Caswell ve Archambault 2008, Maunsell ve Donovan 2009).

Solunum yollarına yerleşen etken burada yaşamını sürdürür (Martin ve ark. 1999, Caswell ve Archambault 2008). Deneysel olarak enfekte edilen sığırlar genellikle aseptomatik olarak kalırken bazende hafif klinik semptomlar gelişebilir. Ciddi klinik hastalık tablosu BRDK ile birlikte diğer bakterilerin beraberliğinde ortaya çıkar (Apley 2006, Aich ve ark. 2009). *M. bovis'in* virulensi 5 değişik yüzey lipoproteinleriyle (VspA, VspB, VspC, VspF, VspO) ilgili olduğu kabul edilir (Caswell ve Archambault 2008). Şiddetli hastalık tablosunda *M. haemolítica* arasında sinerjizm söz konusudur (Apley 2006, Caswell ve Archambault 2008, Maunsell ve Donovan 2009). BRDK ile olan ilişkisinde stres faktörleri, viral enfeksiyonlar ve solunum yolunun diğer bakteriyel patojenleride önemli bir rol oynamaktadır (Harper ve ark. 2006). *M. bovis* enfeksiyonu sonucunda akciğerin anterior-central bölgesinde hafif derecede kollapsların ve konsolide alanların oluşturduğu kronik kazeonekrotik bronkopneumoni gelişir. Daha sonrasında içeri çökmüş kazeöz nekroz modülleri görünür. Lezyonlar diğer bakteriler ile kontamine olduğu

sürece nodüllerin merkezleri tipik bir şekilde sıvılaşmaz. Bronşektazi görülebilir (Caswell ve Archambault 2008, Maunsell ve Donovan 2009).

Sığırların solunum sistemi enfeksiyonlarında diğer potansiyel bakterilerde akciğer dokusunda izole edilmiştir. *Mycoplasma* ve *Pasteurella* türlerinin yanısıra *Arcanobakterium* ile gram (+) *Stafilokok* ve *Streptokokların* yanında enterik organizmalar izole edilmiştir. Bazende mantar organizmaları gelişebilir. Bu organizmalar fırsatçı patojenler olabilir yada uzun süreli antimikrobiyel tedaviler sonucunda geçmeyen kronik pneumoni vakalarıyla ilişkili olabilir. Mantarlar genel olarak üst solunum yolları florasının bir parçası olarak kabul edilir ve izolasyonları bazen de bundan kaynaklanabilir. Enfeksiyon süreciyle beraber nekrotik dokuda mantarlar kolonize olabilir buna rağmen nedensel bir ilişkisi olmayabilir (Griffin ve ark. 2010).

## **2.2. Sığırlarında Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinde Patogenezis**

Sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksinde başlıca rolü oynayan virüsler, BoHV-1, PIV-3, BVDV, BRSV ve ADNO-3'dür. Diğer bazı virüsler'de (Rhinovirüs ve Coronavirüs) az oranda hastalığın oluşumunda etkili olmaktadır. Ancak bunların kesin rolü halen araştırma düzeyinde sürmektedir. BoHV-1, üst solunum yollarında kanamadan difterik membran oluşumuna kadar değişen lezyonlara yol açmaktadır. BRSV hariç, diğer virüslerin hiçbirisi ölüme neden olmamaktadır. Ölümler viral etkenlerle birlikte bakteriyel etkenlerin hastalığa karışmasıyla oluşmaktadır. Virüsler, solunum yollarında bakteriyel etkenlerin kolonizasyonu ve replikasyonuna olanak sağlayan bir ortam oluştururlar. Bu işlemi iki mekanizma ile yaparlar; birincisinde viral etkenler, solunum yolu mukozasını yapısal olarak bozarak bakterilerin yapışması ve mukozal erozyon oluşturarak bakterilerin kolonizasyonuna olanak sağlarlar. İkinci mekanizmada ise, virüsler alveolar makrofajların fonksiyonlarında bozulma, lenfosit proliferasyonunun



baskılanması, apoptozis, sitokin ve yangısal medyatör salınımına yol açarak hastalık oluşumuna katkıda bulunurlar (Ridpath 2010).

Bovine Herpes Virüs-1 enfekte sığırların bağışıklık sistemlerini baskılayarak BRDK'yı başlatabilir (Yates 1982). BoHV-1 kaynaklı immun supresyon sekonder bakteriyel enfeksiyonlara (Örneğin; *M. hemolytica*, *P. multocida* ve *H. somnus*) yol açarak pneumoniye sebep olabilir. BoHV-1 virusunun solunum yolları mukozasında replikasyonu sırasında oronazofarengial mukozayı inerve eden beyin sinirini enfekte edebilmektedir. Özellikle burun mukozasını inerve eden N. trigeminus ve N. olfactorius sinirleri virüsle enfekte olabilmektedir. Virüs bu sinirler boyunca ilerleyerek merkezi sinir sistemine ulaşarak enfeksiyon oluşturabilmektedir. Virüsün merkezi sinir sistemine ulaşmasıyla ensefalitis gelişmektedir (Chowdhury 1996).

Sığırların bakteriyel pneumonisinde başlıca rol oynayan bakteriler *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somnus*, *Arcanobacterium pyogenes*, *M. bovis*, *Bibersteinia trehalosi* olarak saptanmıştır. Bu bakteriler normal sığırların nazofarengial kommensal bakterileridir. Fakat stres, yukarıda belirtilen viral enfeksiyonları takiben alt solunum yollarına geçerek sahip oldukları çeşitli virulens faktörlerle (biofilm, kapsül, adezyon toksinleri, enzimler vb.) immun sistemi atlatacak enfeksiyon ve yangı oluştururlar. Bakteriyel etkenler akciğerlerde doku yıkımlanması ve yangısal reaksiyonlar oluşturarak pneumoniye neden olurlar (Pancieria ve Confer 2010).

**Tablo .2.2.** BRDK'nın başlıca patojenik bakterileri ve virulens faktörleri (Pancierera ve Confer 2010).

<b>Bakteri</b>	<b>Kapsül</b>	<b>Endotoksin</b>	<b>Ekzotoksin</b>	<b>Adhezyon proteinleri</b>	<b>Enzimler</b>	<b>Diğer faktörler</b>
<i>M. haemolytica,</i>	Var	LPS	LKT	OmpA, Lipoprotein N-Acetyl-D-glucosamine Fibrinojen binding protein	Nöroaminodaz sialoglikoproteaz	Biofilm
<i>P. multocida,</i>	Var	LPS	<i>P. multocida</i> toksin	OmpA, Tip IV fimbria FHA	Nöroaminodaz	Biofilm
<i>H. somnus,</i>	Yok	LOS	Yok			Biofilm, IgBPs Histamin
<i>M. bovis</i>	Yok	Yok	Polisakkarid toksin	VsPs		
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	Yok	Yok	Pyolysin	Kollogen binding protein	Proteazlar DNAase	Biofilm Hidrojen peroksit
<i>Bibersteinia trehalos</i>	Var	Yok	LKT	2 ompaA Fibrinojen binding protein	Proteaz Superoksit dismutaz	Biofilm

## 2.4. Sığırlarda Solunum Sistemi Hastalıkları Kompleksinde Tedavi ve Yönetim

Sığırların BRDK hastalığında üçlü tedavi protokolü uygulanmaktadır. Bu tedavi stratejilerinin 1. antibiyotikler kullanılarak, bakteriyel etkenlerin eliminasyonu, 2. pulmoner yangısal reaksiyonun modülasyonu, 3. mekanik ve sekretolitik akciğer hastalığının düzeltilmesidir. Antibiyotik tedavisinin hastalık belirtileri ağırlaşmadan (siyanoz, ağız açık soluma, ortopnea ve laktatemi) başlanmalıdır. BRDK enfeksiyonunda rol oynayan başlıca bakteriler *P. multocida*, *M. haemolytica*, *H. somnus* ve *M. bovis*'dir. Bu bakteriyel etkenlere karşı günümüzde kullanılan başlıca ilaçlar: tetrasiklinler, makrolitler (florfenikol, tulathromycin, gamythromycin) ve florokinolonlardır (enrofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin). Mycoplasma enfeksiyonlarına karşı pek çok antibiyotik dirençten dolayı etkisiz kalmaktadır. Bu etkenlere günümüzde en etkili antibiyotiğin pleuromutilinler (tiamulin, valnemulin) olduğu bildirilmiştir (Stipkovits ve ark. 2001, Tenk 2005).

Son üç yılda BRDK vakalarında, hasta hayvanların erken teşhisi ve sığır işletmelerinin daha modern yöntemlerle işletilmesiyle azalma gerçekleşmiştir. BRDK enfeksiyon insidansının ve şiddetinin azaltılabileceği stres potansiyeli yüksek, duyarlı hayvanlarla ilgili yönetim uygulamaları geliştirilmiştir. Bulaşma oranı %5'in altında olan buzağuların başka işletmelere satılmasıyla, yeni işletmedeki bulaşma oranı ilk birkaç hafta içinde %69 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir (Srikumaran ve ark. 2008). Satış sonrası hayvanların nakil süreleri kısaltılmalı, uzun süreli taşımalarda hayvanların beslenme ve su ihtiyaçları giderilmelidir. Sürüdeki yeni hayvanlar kapalı ve sıkışık bir ortama konmamalı yem değişikliği yada yüksek enerjili yeme geçiş yaparken gelişecek olan asidoz, hazımsızlık ve iştahsızlığı azaltmak için kademeli geçiş yapılmalıdır. Toz, çamur ve beslenme koşulları gibi çevresel stres faktörlerini azaltmak gerekiyor. BRDK enfeksiyonu gelişimi riski yüksek olan hayvanlarda uzun etkili antimikrobiyellerin kullanılmasıyla bulaşma oranında önemli derecede azalma görüldüğü bildirilmiştir (Rice ve ark. 2008).

Ancak bu tip uygulamalar sonucunda antimikrobiyellere karşı potansiyel bakteri direnci gelişebilir. Bu nedenle antimikrobiyellerin seçiminde dikkatli davranılması elde en etkili tedavi seçiminin önemi bildirilmiştir (Katsuda ve ark. 2009). Sığırlara koruyucu, tedavi, büyüme ve gelişme amaçlı antimikrobiyellerin kullanımı ile *M. haemolytica*'ya karşı direnç gelişimi ile ortaya etkisiz bir tedavi çıkmaktadır (Hodgins ve Shewen 2004).

## **2.5. Akut Faz Proteinler**

### **2.5.1. Akut Faz Yanıt**

Akut faz yanıt (AFY), organizmada oluşan yangı, doku yaralanması, enfeksiyon, neoplastik büyüme veya immünolojik bozukluklar sonucu oluşan homeostazisteki bozukluğa karşı organizmanın göstermiş olduğu nonspesifik bir reaksiyondur. Bu reaksiyon, lokal ve sistemik değişimlerle karakterize bir kompleks reaksiyon olarak ortaya çıkar (Nakajima ve ark. 1993, Petersen ve ark. 2004). AFY enfeksiyonlarda spesifik immun yanıtın önce gelişen nonspesifik bir savunmadır (Murata ve ark. 2004).

### **2.5.2. Akut Faz Yanıtın Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi**

Akut faz yanıtta gelişen lokal reaksiyonlar yangı bölgesine lökositlerin infiltrasyonu ve kapiller permeabilitede artışı içermektedir (Conner ve Eckersal 1988). Sistemik reaksiyonlar arasında ise mediyatör olarak bilinen bazı sitokinler aracılığı ile plazma proteinlerinin konsantrasyonundaki artış veya azalışları yer almaktadır. Mediyatör olarak rol oynayan sitokinler arasında Interleukin-1 (IL-1  $\alpha,\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör (TNF- $\alpha,\beta$ ), İnterferon-a,g (IFN-a,g) ve Platelet Activating Factor (PAF) bulunmakta olup bunlar makrofaj, monosit, endotelial hücre ve lökositler tarafından üretilirler. Bu sitokinlerin birçok fonksiyonu bulunmakta olup bazı önemli işlevleri arasında bakteri duvarındaki polisakkaritlere bağlanma, komplementi aktiveleştirme, fagositozu uyarma ve humoral ve hücrel immun yanıtta rol alma yer almaktadır (Hayes 1994).

Akut faz reaksiyonda: 1). Kan kolesterol miktarı ve lökosit sayılarında azalma, 2). Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glikokortikoid miktarlarında artış, 3). Komplement sistem ve koagulasyon sisteminin aktiveleşmesi, 4). Serum çinko, demir, kalsiyum, A vitamini ve alfa tokoferol konsantrasyonlarında azalma, 5). Karaciğer metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak, akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarında değişiklikler oluşur

(Gruys ve ark. 1994, Gruys ve ark. 2005). Bu akut faz reaksiyon, mikroorganizmaların gelişimini engellemeye yöneliktir (Gruys ve ark. 1994). Akut faz proteinlerin çoğu yangı ve doku onarımını modüle eder. Bunlardan C-reaktif protein (CRP), kompleman sistemi aktive edip, fagositik adheransını sağlayarak patojen etkenlerin veya nekrotik hücrelerin konakçıdan uzaklaştırılması işlemini başlatır. SAA, yağ metabolizması ve transportu, ekstraselüler matriks parçalayıcı enzimlerin uyarılması ve yangı hücrelerinin yangı bölgesine kemotaksisini sağlayıcı görevi vardır. Ayrıca SAA, yangı sırasında oluşan oksidatif doku hasarını önlemeye yardımcı olur. SAA düzeylerindeki değişimler, enfeksiyöz ve yangısal hastalıkların tanı, prognoz ve izlenmesinde kullanılmaktadır. AFP, AFY sonucunda karaciğer tarafından üretilir. Klinik yönden en önemlileri arasında, SAA, CRP, Hp, fibrinojen (Fib), albümin, alfa-1 asit glikoprotein ( $\alpha_1$ -AGP), transferrin, seruloplazmin (Cp), inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH4) ve proteaz inhibitörleri yer alır (Fournier ve ark. 2000, Murata ve ark. 2004). Bu proteinlerin bir kısmı tür spesifik olup, hayvan türlerine göre farklılık gösterirler. Sığırlar için önemli akut faz proteinleri Hp, SAA, Fib, albümin,  $\alpha_1$ -AGP ve ITIH4'dür. AFP bölgesel hasarın sonucunda sitokinlerin etkisiyle karaciğerde sentezlenirler (Godson ve ark. 1996, Griffin 1997). AFY sırasında, serum Hp, SAA ve CRP değerlerinde artış olduğundan dolayı, bunlar pozitif AFP olarak adlandırılır (Petersen ve ark. 2004). Buna karşın AFY'ta albumin, transferrin ve transferritin azaldığından dolayı, negatif AFP'ler olarak adlandırılır (Murata ve ark. 2004). Buzağılarda, transport stresi sonucunda serum Hp değerlerinin yükseldiği belirlenmiştir (Heegard ve ark. 2000, Murata ve ark. 2004). Bu nedenle, hayvanlarda AFP ölçümü hayvanın sağlık durumunun izlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Sığırlarda şap ve BRSV enfeksiyonlarında hastalığın şiddeti ile serum Hp düzeyleri arasında doğrudan korelasyon olduğu belirlenmiştir (Heegard ve ark. 2000). Aynı şekilde sığırlarda BVDV, pasteurellozis, BoHV-1 enfeksiyonlarında da serum Hp değerlerinde değişiklikler saptanmıştır (Godson ve ark. 1996). İnsanlarda yapılan çalışmalarda CRP'deki değişimlere bakılarak bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ayırt edilebilmektedir (Horadagoda ve ark. 1999). Ancak, CRP'in sığırlarda bir

önemi bulunmamaktadır (Petersen ve ark. 2004). SAA ölçümleri kronik ve akut enfeksiyonların ayırımında tıp alanında kullanılmaktadır (Horadagoda ve ark. 1999). Diğer bir AFP'ni Fibrinojen'dir. Fibrinojen konsantrasyonlarının ölçümü, enfeksiyöz ve yangısal hastalıkların tanı ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Ancak fibrinojen ile hp ve Cp bir arada değerlendirildiğinde enfeksiyöz ve yangısal hastalıkların şiddetinin değerlendirilmesinde daha güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir (Sekin ve ark. 1999). Normal plazma fibrinojen konsantrasyonu 200-700mg/dl'dir. Total Fibrinojen konsantrasyonunun 1000mg/dl veya daha yüksek olması prognozun kötü olduğunun göstergesidir. Yapılan araştırmalarda akut mastitis, apsedasyon, Retikülo Peritonitis Travmatika (RPT), gastrointestinal yangılar, pyelonefrit, perikardit, pnömoni ve peritonitiste fibrinojenin konsantrasyonun arttığı belirlenmiştir (Conner ve ark. 1989). Sığırlarda daha çok deneysel solunum sistemi enfeksiyonlarında AFP çalışılmıştır (Conner ve ark. 1989, Gruys ve ark. 1994, Godson ve ark. 1996).

### 2.5.3. Akut Faz Proteinler

Tablo 2.3'te belirtildiği gibi akut faz proteinler karaciğerde sentezlenen proteinler olup bazılarının konsantrasyonu artarken bazılarının ise azalmaktadır. Kanda konsantrasyonu artanlar pozitif AFP olarak isimlendirilirken, konsantrasyonu azalanlar ise negatif AFP olarak isimlendirilmektedir. Pozitif AFP'ler hp, SAA,  $\alpha_1$ -AGP ve CRP iken negatif AFP'ler ise Albümin ve Transferrin'dir (Batirel ve ark. 2003).

Akut faz proteinlerin kan konsantrasyonu üretimi ve yıkımı arasındaki dengeye bağlı olarak değişirken AFP konsantrasyonu yaş, cinsiyet ve genetik değişikliklerden etkilenmemektedir (Alsemgeest ve ark. 1993, Hayes 1994). AFP'lerin sentezi ve konsantrasyonları hayvan türüne bağlı olarak değişmekle beraber genel olarak uyarımdan sonraki 8 saat içerisinde artmaya başlamakta ve 24-48 saat içerisinde de maksimum kan konsantrasyonuna ulaşmaktadır. İyileşme ile beraber normal seviyelerine 4-7

gün içerisinde düşmektedirler (Gruys ve ark. 2005). AFP'lerin yangı doğrucu ajanları yok etmek, artıkları temizlemek, yıkılanmış hücre membranındaki fosfokoline veya nükleer kalıntılara bağlanmak suretiyle komplemanı aktive etmek, kolesterolü hepatositlere taşıma, oksijen radikallerini toplayarak dokuda ileri derecede hasar oluşumunu önlemek, Hb bağlayarak Fe kaybını önlemek gibi fonksiyonları bulunmaktadır (Petersen ve ark. 2004).

**Tablo 2.3.** Akut Faz Proteinleri (Batirel ve ark. 2003).

<b>Pozitif Akut Faz Proteinler</b>	<b>Negatif Akut Faz Proteinler</b>
Haptoglobulin	Albumin
Serum amiyloid A	Transferrin
C-Reaktif Protein	Prealbumin
Fibrinojen	Kortizol Bağlayıcı Protein
Seruloplazmin	
Alfa <sub>1</sub> Asit Glikoprotein	
Proteaz İnhibitörleri	



## 2.5.4. Sığırlarda Önem Taşıyan Pozitif Akut Faz Proteinler

### 2.5.4.1. Haptoglobulin

Yüzyirmibeş kDa moleküler ağırlığında  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki alt üniteden oluşan bir AFP'dir. Yarı ömrü 4 gün olup Hemoglobin (Hb) ile bağlandığında Retiküloendotelyal Sistem (RES) hücreleri tarafından yakalanmaktadır. Hp sağlıklı sığırların serumunda bulunmamakta veya çok az düzeyde (0.1mg/ml) bulunmaktadır (Conner ve Eckersall 1988). Hp konsantrasyonunun hastaların prognozu ve yangı şiddetiyle ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür. Örneğin sığırlarda Hp düzeyinin 0.1-1.0g/l olduğunda prognozun iyi, konsantrasyonun >1g/l seviyesinde ise prognozun kötü olduğu bildirilmiştir (Conner ve Eckersall 1988, Skinner ve ark. 1991).

Haptoglobulin'in fonksiyonları arasında Hb ile kompleks oluşturarak Fe kaybının önlenmesi (Quaye 2008), serbest Fe'in bakteriler tarafından kullanılmasını önleyerek bakteriyostatik etki göstermesi (Bullen 1981), nötrofillerden salınan peroksidleri hidroliz etmek, lipid metabolizmasının regülasyonu (Nakagawa ve ark. 1997) ve lenfosit fonksiyonlarında immunomodülatör (Murata ve ark. 2004) olarak görev yapma sayılabilir. Birçok türde çalışılan önemli bir AFP olan Hp peritonitlerde (Bozukluhan ve Gökçe 2007, Nazifi ve ark. 2009), rumenotomi operasyonundan sonra (Morimatsu ve ark. 1992), solunum yolu enfeksiyonlarında (Nikunen ve ark. 2007) ve mastitiste (Hirvonen ve ark. 1996) artışı belirlenmiştir.

Sığırlarda deneysel ya da doğal oluşturulan yangı ya da enfeksiyondan sonra serum veya plazma Hp konsantrasyonu artmaktadır. Yapılan çalışmalarda sığır Hp'nin bakteriyel ve viral hastalıklarda konsantrasyonun arttığı ve bu artışın hastalıkların tanısı ve ayırıcı tanısında oldukça önemli olduğu ortaya çıkarılmıştır (Skinner ve ark. 1991, Höfner ve ark. 1994). Mesela sığırlarda Hp düzeyinin BRSV (Heegard ve ark. 2000), Şap hastalığı virüsü (Höfner ve ark. 1994, Nazifi ve ark. 2009), *P. hemolytica* serotip A1

(Godson ve ark. 1996) ve *P. multocida* (Nikunen ve ark. 2007) ile enfekte hayvanlarda arttığı bildirilmiştir. Ayrıca SAA ile beraber değerlendirildiğinde akut ve kronik yangıların ayırıcı tanısında kullanılmakla beraber viral ve bakteriyel hastalıklarında ayırımında kullanılabileceği rapor edilmiştir (Horadagoda ve ark. 1999). Yapılan bir çalışmada değişik ırk, cinsiyet ve yaşlarda, klinik olarak akut ve kronik dönemde, farklı hastalıklı 81 sığırdan yapılan çalışmada AFP (SAA, Hp ve Seruloplazmin) düzeyleri ölçülmüş ve akut dönemdeki hayvanlarda Hp konsantrasyonundaki artışı %68, kronik dönemdeki hayvanlarda %24 olarak belirlenmiştir. Ayrıca yapılan başka çalışmalarda persiste BVDV virüsüyle enfekte hayvanlarda SAA ve Hp düzeylerindeki artışların önemli bir indikatör olduğunu bildirilmiştir (Ulutaş ve ark. 2011).

#### **2.5.4.2. Serum Amyloid A**

Moleküler ağırlığı 180 kDa olan lipoproteinle kompleks oluşturmuş bir AFP'dir. AFY sırasında yoğun olarak karaciğerde sentez edilmekle beraber yapılan çalışmalarda karaciğer dışında sentezlenen süt amiloid A (MAA) gibi değişik izoformlarında olduğu tespit edilmiştir. SAA'nın sağlıklı sığırlardaki serum konsantrasyonu <24 µg/ml olarak bildirilmiştir (Alsemgeest ve ark. 1992). Beşeri hekimlikte SAA yangısal olayların aktivitesi ve yaygınlığının belirlenmesi, yangısal ile yangısal olmayanların ayırımında, hastalıkların seyrinin izlenmesinde ve tedavi başarısının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Batırel ve ark. 2003). Ayrıca CRP ve SAA konsantrasyon artışı ateş ve nötrofili olmadığında dahi gizli infeksiyon ve malignitenin göstergesi olabileceği bildirilmiştir (Batırel ve ark. 2003).

Fonksiyonları tam bilinmemekle beraber kolesterolün hepatositlere taşınması, ateşin baskılanması, nötrofillerin oksidatif olarak yıkımlanmasının engellenmesi, monositler tarafından kalsiyum mobilizasyonunun uyarılması, endotoksin detoksifikasyonu, trombosit agregasyonunun önlenmesi yer almaktadır (Ceciliani ve ark. 2002, Petersen ve ark. 2004).

Yapılan çalışmalarda bakteriyel ve viral infeksiyonlarda (Horadogoda 1994, Heegard ve ark. 2000, itil 2003), ketosiste (Karreman ve ark. 2000), operasyondan sonrası (Bozukluhan ve Gökçe 2007) arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, fiziksel stres (zemin ve ahır şartları) gibi non-enfeksiyöz nedenlerin SAA seviyesi artarken, Hp'nin değişmediği tespit edilmiştir (Alsemgeest ve ark. 1995, Lomborg ve ark. 2008). *Theileria annulata* ile enfekte edilen sığırlarda SAA seviyesinin yükseldiği belirlenmiştir İlave olarak buzağıların solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği de bildirilmiştir (Orro ve ark. 2008).

#### **2.5.4.3. Fibrinojen**

Karaciğer sentez edilen disülfid bağları ile kovalent olarak bağlanmış birbirinden farklı 3 çift polipeptit zincirinden oluşan bir AFP'dir. Doku hasarını takiben 24 saatte artmakla beraber akut olgularda Fb konsantrasyonu 3-4 gün içerisinde pik yaptıktan sonra zamanla düşerken, kronik olgularda ise hastalık olduğu sürece konsantrasyonu yüksek kalmaktadır (Gruys ve ark. 2005, Kaneko ve ark. 2008). Enfeksiyöz, irinli, travmatik ve neoplastik hastalıklarda konsantrasyonu yüksektir. Ruminantlarda normal serum konsantrasyonu 200-700mg/dl arasında değişmekle beraber 1000mg/dl veya daha yüksek Fb konsantrasyonu prognozun kötü olduğunun bir göstergesidir. Fb sığır ve koyunlarda yangı ve bakteriyel infeksiyonun güvenilir bir indikatördür (Pfeffer ve Rogers 1989, Hirvonen ve ark. 1996). Yapılan çalışmalarda akut mastitis, apsedasyon, RPT, perikardit, peritonitis ve pnömonide arttığı saptanmıştır (Conner ve Eckersall 1988, Bozukluhan ve Gökçe 2007).

## 2.5.5. Sığırlarda Önem Taşıyan Negatif Akut Faz Proteinler

### 2.5.5.1. Albumin

Molekül ağırlığı 69 kDa olup, karaciğerde sentezlenmektedir (Kaneko ark. 2008). Sadece karaciğer tarafından üretilmesi nedeniyle kan konsantrasyonunun düşmesi karaciğer yetmezliği için önemli bir bulgudur (Onat ve ark. 2002). Biyolojik fonksiyonları arasında plazma onkotik basıncını sağlama, bağlayıcılık ve taşıma, endojen amino asitler için kaynak görevi yapma sayılabilir. Karaciğer hastalıklarında, açlık durumunda, böbrek ve bağırsak hastalıklarında ve malabsorbsiyon sendromunda konsantrasyonu düşmektedir (Gruys ve ark. 2005, Kaneko ve ark. 2008). Yapılan bir çalışmada *M. haemolytica* inokulasyonu yapılan buzağılarda, serum albümin düzeyinin enfeksiyondan sonra düştüğü (Walker ve ark. 1994), ayrıca (Arslan ve ark. 2010) sığırlarda yaptıkları başka bir çalışmada ise akut vakalarda albümin miktarında önemli azalma olmasına rağmen, kronik vakalarda çok önemli bir azalmanın görülmediği bildirilmiştir.

## 2.6. Oksidatif Stress ve Antioksidanlar

Oksijen memeli yaşamı için olmazsa olmaz bir moleküldür. Buna karşın normal metabolizma sırasında üretilen bazı oksijen türleri vücuda zarar verme olasılığına sahiptir. Bunlara oksidan maddeler denir. Kimyasal anlamda oksidanlar, hedef molekülleri okside eden bileşiklerdir (Lykkesfeldt ve Svendsen 2007). Oksijen memelilerde çok elzem olmasına karşın, normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vücuda zarar verme özelliğine sahiptir. Reaktif oksijen türlerinin çoğunu serbest radikaller oluşturmaktadır. Serbest radikaller, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili ve stabil olmayan bileşiklerdir (Koca ve karadeniz 2005). Peroksitler ve serbest radikaller hücredeki proteinler, lipidler ve DNA'ya çeşitli zararlar verirler. Aerobik metabolizma sırasında oksijen molekülü indirgenir ve yan ürün olarak hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit gibi serbest radikaller ve

reaktif oksijen türleri Reaktif Oxygen Species (ROS) oluşur (Tabakoğlu ve Durgut 2013). Serbest radikaller, ROS ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNS) olarak sınıflandırılır. ROS olarak adlandırılan moleküller; superoksit anyon radikali ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikalleri ( $HO^-$ ), hipoklorik asit ( $HOCl$ ), singlet oksijen ( $O_2$ ), ozon ( $O_3$ ), alkil radikali ( $R$ ), peroksil radikali ( $POO^-$ ), organik peroksit radikali ( $RCOO^-$ ), perhidroksil radikali ( $HO_2^-$ ), alkoksil radikali ( $RO^-$ )'dir. RNS molekülleri ise nitrik oksit ( $NO^-$ ), peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) olup, vücudun normal metabolik reaksiyonları sırasında az miktarda üretilirler (Tabakoğlu ve Durgut 2013).

### 2.6.1. Oksidatif Stress

Oksidatif stress, reaktif oksijen türleriyle biyolojik sistemin bu reaktif maddeleri detoksifiye etmesi ve bunların yol açtığı zararların giderilmesi arasındaki dengenin bozulmasıdır. Yani oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar yönünde bozulmasıdır (Sies 1997, Tabakoğlu ve Durgut 2013).

Oksidatif işlem, aerobik organizmalarda, mitokondriyal respirasyon, endojen ve eksojen kimyasalların metabolizması, reaktif oksijen metabolitlerinin (superoksit anyon, hipoklorik asit, hidroksil radikaller ve yağ asitleri radikalleri) üretimini kapsar. Oksidasyon sırasında ortaya çıkan başlıca oksidan maddeler: Superoxide anyon, hidrojen peroksit, hydroxyl radikali, organik hidrojen peroksit, hidroklorik asit, peroxy radikaller ve peroxy nitrite'dir (Sies 1997).

Bu işlem sırasında oluşan oksidatif hasara karşı, defans mekanizmaları devreye girer. Bu defans mekanizmaları enzimlerden oluşur ve antioksidantlar olarak adlandırılır. Küçük moleküllü antioksidantlar, vitamin C, glutasyon, vitamin E, karotenler, lipoik asit ve coenzim Q10'dur. Büyük moleküllü enzim antioksidantlar ise superoksit iyonları detoksifiye eden superoksit dismutaz, hidrojen peroksidi inhibe eden catalase ve hücresel

peroksitleri detoksifiye eden glutathione peroksidase (GPX)'dir. (Sies 1997, Percival 1998). Nitrik oksidin (NO)'de hücrede oksidasyon/redüksiyon olaylarının düzenlenmesinde görev yaptığı belirlenmiştir. Bazı hastalıklarda NO düzeyinin azlığı veya fazlalığı rol oynamaktadır. NO oksidatif stresi indüklediği veya önlediği ileri sürülmektedir (Percival 1998). Ancak sığır solunum sistemi hastalıklarında nitrik oksidin rolü yeterince araştırılmamıştır. Serbest oksijen radikallerinin ve reaktif oksijen metabolitlerinin organizmanın nötralize etme kapasitesini (antioksidan kapasitesi) aşacak kadar artması durumunda oksidatif stres oluşur. Bu durumda serbest oksijen radikalleri hücre lipid, protein ve DNA'sında hasara yol açarlar ve hücrelerin normal fonksiyonlarını yerine getirmeleri engellenir. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) artışına yol açarlar. Oksidatif stresin belirlenmesinde oksidatif biyomarkırlar kullanılmaktadır. Bunlar: 1.Lipid (MDA, HAE, LOOH, 8-Isoprostane, 8-iso-metabolit), 2. Protein (Aconitase, a1-Antiproteinase, Nitrotyrosine), 3. DNA (8-OHdG) ve 4. Total oksidant kapasitenin ölçümüdür. (Rezai ve Dalir-Naghadeh 2006, Erdoğan ve ark. 2008). Antioksidan durumunun belirlenmesi için antioksidan biyomarkırlar kullanılmaktadır. Bunlar: Glutathione, Superoxide dismutase (SOD) ve Katalaz ölçümlerini kapsar (Rezai ve Dalir-Naghadeh 2006). Çeşitli hastalıklarda oksidatif stresin geliştiği ve bunun hastalıkların şiddetlenmesinde rol oynadığı belirlenmiştir. Theileriozis'li sığırlarda GPX ve SOD aktivitelerinin sağlıklı sığırlara göre önemli derecede düşük ve katalaz enzim aktivitesinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada theileriozisli sığırlarda MDA konsantrasyonunun sağlıklı sığırlara göre yüksek olduğu belirlenmiştir (Rezai ve Dalir-Naghadeh 2006). Leptospirozisli sığırlarda serum MDA konsantrasyonunun arttığı ve indirgenmiş glutathione'nin azaldığı belirlenmiştir (Erdoğan ve ark. 2008). Sığırlarda oldukça karmaşık bir patenezise sahip solunum sistemi kompleksi hastalıklarında oksidatif stresin ne ölçüde oluştuğu ve antioksidant durum yeterince ortaya konulamamıştır. Solunum sistemi hastalıkları sırasında oluşan hipoksi (Woolums ve ark. 1999) ve yangıya bağlı olarak oksidatif stresin gelişmesi muhtemeldir. Ancak

bu stresin ne ölçüde oluştuğu, patogenezis ve prognoza etkisi ve tedaviyle nasıl değiştiği tam olarak araştırılmamıştır.

### 3. MATERYAL ve METOT

Bu araştırmanın hayvan materyalini daha önce solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı aşılanmamış ve tedavi yapılmamış 8-12 aylık simental veya montofon melezi değişik cinsiyette 20 adet BRDK belirtisi gösteren ve 10 adet sağlıklı (kontrol) olmak üzere, toplam 30 genç sığır oluşturdu. Hasta hayvanlar (n=20), uygulanacak tedavi şekline göre iki gruba ayrıldı. I. gruba (n=10) tulathromycin 2.5mg/kg dozda, derialtı yolla ve tek doz olarak (Draxxin<sup>®</sup>, Pfizer), Flunixin meglumin 2.2mg/kg canlı ağırlık hesabıyla, 3 gün süreyle, damar içi (iv) (Finadyne<sup>®</sup>, Intervet) ve antioksidan amaçlı vitamin E ve selenyum kombinasyonu 15 ml tek doz ve deri altı yolla (Selen-E Sol<sup>®</sup>, İnterhas) uygulandı. İkinci gruba (n=10) tulathromycin 2.5mg/kg dozda, derialtı yolla ve tek doz olarak uygulandı (Draxxin<sup>®</sup>, Pfizer), Flunixin meglumin 2.2mg/kg canlı ağırlık hesabıyla, 3 gün süreyle, damar içi (i.v) (Finadyne<sup>®</sup>, Intervet) uygulandı.

#### 3.1. Çalışma Prosedürü

##### 3.1.1. Anamnez Bilgilerinin Alınması

Hasta sahiplerine hastanın tarihçesiyle ilgili sorular soruldu. Hayvanlarda iştah durumu, solunum problemleri ne zamandan beri başladığı, öksürük, burun akıntısı gibi bulguların olup olmadığı soruldu. Aynı yerde barındırılan hayvanlarda solunum problemleri belirtileri gösteren başka hayvanların olup olmadığı soruldu. Hayvanlara BRDK'ya karşı aşılarının yapılıp yapılmadığı, daha önce bir tedavi uygulanıp uygulanmadığı, barınağın şekli, havalandırmanın yeterli olup olmadığı, antiparaziter mücadelenin yapılıp yapılmadığı, herhangi bir tedavi yapılıp yapılmadığı soruldu.



### **3.1.2. Hasta Hayvanların Klinik Muayeneleri**

Çalışmada Sağlıklı kontrol (n=10) ve solunum sistemi hastalığı belirtileri gösteren 20 sığırın tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerde nabız, solunum sayıları, sıcaklık değerleri, akciğer oskültasyon ve perkusyonu ve lenf yumruları muayeneleri yapılarak ve klinik bulgular kaydedildi. Sekiz ile 12 aylık arasındaki genç sığırlarda normal beden ısısı 37.8-39.2°C arasında değişmekte olduğundan 39.5°C üstündeki rektal sıcaklık yüksek ateşli olarak değerlendirildi. Genç sığırlarda normal solunum sayısı 15-35 /dakika olduğundan, dakikadaki solunum sayısı 40 ve üstü olanlarda solunum sayısında artış olarak değerlendirildi. Normal genç sığırlarda kalp frekansı 49-80 arasında olduğundan, dakikadaki kalp frekansı 49'dan az olanlar bradikardik, 90'dan yüksek olanlar taşikardik olarak değerlendirildi. Akciğer oskültasyonu ve perküsyonu yapılarak normalden farklı sesler kaydedildi. Ayrıca hayvanlarda burun akıntısı muayenesi yapılarak; akıntı varsa niteliği değerlendirildi. Görülen mukozalar muayene edilerek renk değişiklikleri kaydedildi. Dıştan palpe edilen lenf yumruları muayene edilerek bulgular kaydedildi.

### **3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması**

Hematolojik muayeneler için kontrol grubu hayvanlarından bir kez ve hasta gruplardaki hayvanlardan tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerde V. jugularis'ten Etilendiamin Tetraasetik Asit (EDTA)'lı tüplere 10'ar ml kan örnekleri alındı. Bu örneklerden hematolojik analizler yapıldı.

### **3.1.4. Hematolojik Analizler**

Hematolojik muayeneler için EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden Total Lökosit (WBC), Total Eritrosit (RBC), Hemoglobün (Hb), Hematokrit Yüzdesi (PCV), Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobün Miktarı (MCH), Ortalama Eritrosit Hemoglobün Konsantrasyonu

(MCHC) ve Trombosit (PLT) değerleri Cell Counter Cihazı (ABX micros ESV 60, Horiba, France) kullanılarak otomatik olarak ölçüldü.

### **3.1.5. Biyokimyasal Analizler**

Kontrol grubu hayvanlarından bir kez ve hasta gruplardaki hayvanlardan (0,1,3 ve 5) günlerde antikoagulansız tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj sonucunda serumlar elde edildi. Bu serum örnekleri steril godelere aktarıldı. Serum örnekleri analiz gününe kadar -20°C de muhafaza edildi. Serum örneklerinden Total Protein, Albumin, Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Glikoz, Kalsiyum, Fosfor, Demir, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin konsantrasyonları ile AST ve ALT enzim aktiviteleri ticari kit kullanılarak otoanalizör ile ölçüldü (Konelap Prime 60-i, Finland). Globulin değerleri, Total Protein değerinden Albumin değeri çıkarılarak hesaplandı.

### **3.1.6. Akut Faz Protein Analizleri**

Kontrol grubu hayvanlarından bir kez ve hasta gruplardaki hayvanlardan (0,1,3 ve 5) günlerde antikoagulansız tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde de 10 dakika santrifüj sonucunda serumlar elde edildi. Bu serum örnekleri steril godelere aktarıldı. Serum örnekleri analiz gününe kadar -20°C de muhafaza edildi. Bu serum örneklerinden Hp (ELISA Kıt For Bovine Haptoglobulin Assays, BIO K 271/1, Bio-X Diagnostics Jemelle Belgium) ve SAA düzeyleri (Bovine Serum Amyloid A, SAA ELISA KIT Cat No: CSB-E08592b, PRC) ticari test kitleri kullanılarak test prosedürlerine uygun olarak ELISA yöntemiyle ölçüldü.

### 3.1.7. Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçümü

Hayvanlardan alınan kan serumu örneklerinden TAS ve TOS konsantrasyonları kolorimetrik yöntemle ticari kit (TAS ve TOS test kitleri<sup>®</sup>, Baran Medikal, Adana/Türkiye) kullanılarak, firmanın belirttiği test prosedürlerine göre ölçüldü.

### 3.1. 8. Serolojik Analizler

Hasta ve kontrol grubu hayvanlarından alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri çıkarıldı. Serum örnekleri analiz gününe kadar -20°C'de saklandı. Kan serumu örneklerinden PI-3, BRSV, BoHV-1, BVDV ve ADNO-3 etkenlerine karşı oluşan antikorlar ticari ELISA kiti (Bio-X Respiratory ELISA Pentakit<sup>®</sup>, Bio X, Belgium, Bio K028 for<sup>®</sup> BoHV1, BVDV, BRSV, PI3, ADNO-3) kullanılarak belirlendi. Sonuçların antikor pozitiflik dereceleri üretici firmanın kalite kontrol prosedürüne göre 0 dan ++++ ya kadar belirlendi. Negatif değer, 0 (sıfır); pozitif değer ise (+) ve üstü artışlar şeklinde belirtildi (++++).

### 3.1.9. Bakteriyolojik İncelemeler

#### 3.1.9.1. Örneklerden *Mannhemia Haemolytica* ve *Pasteurella Multocida* İzolasyonu

Hasta hayvanlarından nazal swap örnekleri soğuk zincir altında laboratuvara getirildi ve %7 koyun kanı ilaveli kanlı agara ekimleri yapıldı. Besiyerleri 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi (Mutter ve ark. 1989).

### 3.1.9.2. İzole Edilen Suşların İdentifikasyonu

İzole edilen suşların identifikasyonunda Carter (1984) ve Holt ve ark. (1994)'ün belirttiği kriterler kullanıldı (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1.** *Mannhemia haemolytica* ve *Pasteurella multocida* identifikasyonunda kriterler (Carter 1984, Holt ve ark. 1994).

<b>Biyokimyasal Özellikler</b>	<b><i>Mannhemia haemolytica</i></b>	<b><i>Pasteurella multocida</i></b>
Gram Boyama	Negatif	Negatif
Hemoliz	Pozitif	Negatif
İndol	Negatif	Pozitif
Üreaz	Negatif	Negatif
Nitrat	Pozitif	Pozitif
Oksidaz	Pozitif	Pozitif
Mac Conkey Agar	Pozitif	Negatif

#### 3.1.9.2.1. Gram Boyama ve Hemoliz Özelliğinin Belirlenmesi

Koyun kanı içeren agarda 24-48 saat inkübasyon sonucu üreyen ve gram negatif boyanan kolonilerin hemoliz özellikleri incelendi.

#### 3.1.9.2.2. Oksidaz Testi

Gram boyamada negatif sonuç veren bakterilerin oksidaz aktiviteleri, oksidaz diski (Bacto, 1633-35-2) ile ölçüldü. Şüpheli bakterinin 18-24 saatlik saf kültüründen platin öze ile alınan birkaç koloni oksidaz diskine yayılarak sürüldü. 25-30 saniye içinde diskin pembe-mor bir renk alması "pozitif", renk değişikliğinin olmaması "negatif" olarak değerlendirildi (Koneman 1997).

### **3.1.9.2.3. İndol Testi**

İndol test ortamına şüpheli bakterinin saf kültürü ekildi ve 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, indol ayırıcından 3-5 damla tüpün yan tarafından akıtılarak, üst tarafta bir tabaka oluşturulması sağlandı. Besiyeri ve ayıraç arasında kırmızı bir rengin oluşması "pozitif", renk değişikliğinin oluşmaması ise "negatif" olarak değerlendirildi (Bilgehan 1992).

### **3.1.9.2.4. Üreaz Testi**

Lassen'in 3. tüpüne, şüpheli mikroorganizmanın saf kültüründen, 1 koloni geçilerek 18-22 saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, besi yerinin renginin kırmızı olması "pozitif", renk değişikliğinin görülmemesi ise "negatif" olarak değerlendirildi (Lassen 1975).

### **3.1.9.2.5. Nitrat Testi**

İçinde nitratlı buyyon bulunan tüplere, şüpheli mikroorganizmanın saf kültüründen, birkaç koloni ekildi ve 37°C'de 5 gün inkübe edildi. Daha sonra buyyonun üzerine nitrat ayıraçlarından (Solüsyon A ve Solüsyon B), 1'er ml dökülerek, besi yerinin renginin kırmızı veya kiremit kırmızısı olması "pozitif" olarak kabul edildi (Bese 1969).

### **3.1.9.2.6. Mac Conkey Agarda Üreme**

Şüpheli bakterilerin 18-24 saatlik saf kültürlerinden, bir koloni Mac Conkey agara pasaj yapılarak, 37°C'de 48-72 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda, agardaki üreme gözlenerek, üreyen/üremeyen koloniler, Pasteurella türleri yönünden değerlendirildi (Wessman ve Hilker 1968, Biberstein 1978).

### 3.1.9.3. Örneklerden *Mycoplasma bovis* İzolasyonu

Bu amaçla alınan numuneler üretme ilavesi (growth supplement) içeren mycoplasma selektif agar ve buyyona ekildi. Ekim yapılan ortamların yarısı aerobik ve diğer yarısı da mikroaerobik olarak 37°C de 1-3 hafta inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda üreyen koloniler Mycoplasma yönünden değerlendirilip bu etkenler mikroskopik özellikler ve biyokimyasal testler ile identifiye edildi (Biddle ve ark. 2003).

### 3.1.10. Tedavi Uygulamaları

Birinci gruba (n=10) Tulathromycine (antibiyotik) ve nonsteroid antienflamatuar flunixin meglumin (Finadyne®-İntervet) ve antioksidan amaçlı vitamin E ve selenyum kombinasyonu, ikinci gruba (n=10) Tulathromycine ve Flunixin meglumine uygulandı.

#### 3.1.10.1. İlaç Dozları ve Uygulama Şekilleri

İlaçlar prospektüslerine uygun olarak, Tulathromycine (Draxxin®-Pfizer): 2.5mg/kg dozda, derialtı yolla ve tek doz olarak uygulandı. Nonsteroid antienflamatuar flunixin meglumin (Finadyne®-İntervet): 2.2mg/kg dozda ve 3 gün süreyle damariçi yolla uygulandı. Vitamin E ve selenyum: (150mg alfa tokoferol+1.67mg sodyum selenit 1/ml içeren Selen-E Sol® adlı preparat (İnterhas) 15 ml tek doz ve deri altı yolla uygulandı.

### 3.2. İstatistik Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 windows programıyla yapıldı. Çalışma sırasında elde edilen veriler ortalama ve standart deviasyon (Mean±SD) şeklinde verildi. Hasta hayvanlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası belirlenen parametrelerin değişimlerini belirlemek için tekrarlayan ölçümlerde varyans

analizi yöntemi kullanıldı. İstatistiksel anlam dereceleri  $P<0.05$ ,  $P<0.01$  ve  $P<0.001$  şeklinde ifade edildi.

## **4. BULGULAR**

### **4.1 Anamnez Bulguları**

Hayvan sahipleri hastalara daha önce BRDK hastalığına karşı aşı yapmadıklarını bildirmişlerdir. Hayvanlara daha önce herhangi bir tedavi uygulanmadığı bilgisi alındı. Hayvanların barındırıldığı ahırların kalabalık, sıkışık ve havalandırma problemi olduğu yapılan incelemelerden anlaşıldı. Hasta hayvanların bulunduğu ahırlarda başka hayvanlarında hasta olduğu bilgisi alındı. Hayvanlarda 2-3 günden beri devam eden iştahsızlık, solunum güçlüğü, burun akıntısı bulgularının olduğu bilgileri alındı.

### **4.2. Klinik Bulgular**

Bu çalışmada kullanılan tüm hayvanların klinik muayeneleri solunum skorlarını gösteren (Tablo 4.1)'deki kriterlere göre değerlendirildi.



**Tablo 4.1.** BRDK'lı sığırların klinik değerlendirilmesi için skor tablosu (McGuirk 2008).

Belirtiler	Skorlar			
	0. (Sağlıklı)	1. (Hafif)	2. (Orta)	3. (Şiddetli)
Rektal sıcaklık (°C)	37.8-38.5	38.5-39	39-39.4	39.5-40 ve üst
Öksürük	Yok	Hafif öksürük oluşturulabilir	Tekrarlayan öksürük oluşabilir	Tekrarlayan kendiliğinden öksürük
Burun akıntısı	Yok	Az miktarda bulanık, tek taraflı akıntı	Bilateral, bulanık, aşırı burun akıntısı	Bilateral, yapışkan, mukopurulent akıntı
Akciğer oskültasyon/perküsyon bulguları	Normal	Veziküler seslerde sertleşme	Raller, hırıltılar perküsyonda matite alanları	Hırıltı, müzikal sesler mat alanlar
Göz skoru	Normal	Az miktarda göz akıntısı	Bilateral orta dereceli akıntı	Aşırı oküler akıntı
Kulak skoru	Normal	Kulaklar dik	Tek taraflı kulak düşmesi	Kulaklar bilateral düşmüş, baş bir yana dönük

**0:** Normal, **1:** Hafif, **2:** Orta, **3:** Şiddetli

#### 4.2.1. Tedavi Öncesi Klinik Bulgular

Kontrol grubu hayvanlarının muayenelerinde bütün bulguların normal olduğu ve fizyolojik ölçümlerin (vucut ısı, nabız ve solunum) normal değerlerde olduğu belirlendi. Hasta grupların klinik bulguları (Tablo 4.2, Tablo 4.3. ve Tablo 4.4)'de gösterildi. Hasta gruplarda yapılan klinik muayenelerde hayvanların iştahsız, tüylerinin kırışık ve mat olduğu, depresif ve çevreleriyle ilişkili olmadıkları saptandı. Hayvanlarda solunum tipi genellikle abdominal tipte solunum olduğu görüldü. Grup-I'deki hayvanların tedaviden önceki ortalama solunum sayıları  $52.00 \pm 3.48$  ve Grup-II'deki hayvanların tedavi öncesi ortalama solunum sayıları  $55.50 \pm 2.97$  olarak saptandı. Grup-I'deki hayvanların ortalama rektal sıcaklıkları  $40.85 \pm 0.67^{\circ}\text{C}$  iken grup-II hayvanlarının tedavi öncesi rektal sıcaklıkları  $40.33 \pm 0.35^{\circ}\text{C}$  olduğu belirlendi (Şekil 4.1). Grup-I'deki hayvanların ortalama pulzasyon sayıları  $72.00 \pm 4.42$  iken grup-II hayvanlarının tedavi öncesi nabız sayıları  $75.50 \pm 2.41$  olduğu belirlendi (Tablo 4.1). Her iki hasta grubun nabız, solunum sayısı ve rektal sıcaklıkları kontrol grubu hayvanlarından önemli derecede ( $P < 0.05$ ) yüksek bulundu. Hasta gruplardaki hayvanların yapılan oskültasyon muayenelerinde akciğerlerin değişik alanlarında hırıltı, yaş raller, ıslık sesi, ekspirasyonda inleme, veziküler seslerde sertleşme gibi bronkopneumoni ile uyumlu bulgular elde edildi. Perküsyon muayenelerinde, bazı hayvanlarda akciğerlerin özellikle kranio-venral bölümlerinde mat alanlar, bazılarında dorsal bölgelerde amfizem bulguları saptandı. Hasta hayvanların klinik muayenesinde bazı hayvanlarda serözden mukoprolente kadar değişen burun akıntısı ve seröz gözyaşı akıntıları saptandı. Hayvanların çoğunun burun mukozası ve konjunktivalarının hiperemik olduğu belirlenirken bazı hayvanlarda siyanoz belirtileri saptandı.

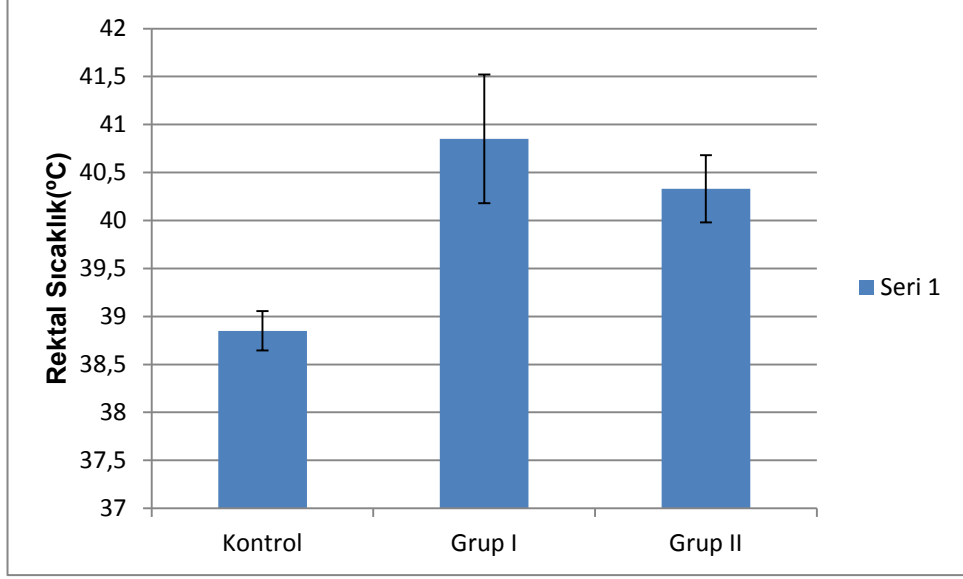
#### 4.2.2. Tedavi Sonrası Klinik Bulgular

**Tablo 4.2.** Çalışmadaki tüm grupların (0,1,3 ve 5) günlerdeki vucut ısıları, nabız ve solunum sayılarının istatistiksel değerleri (Mean±SD).

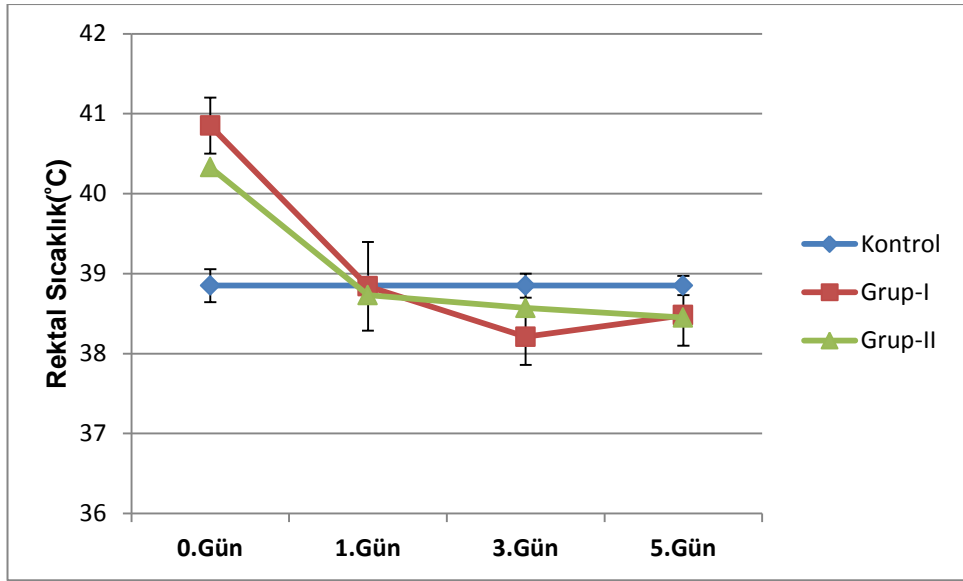
Parametreler	Gruplar	Günler				P1
		0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	
T (°C)	Kontrol	38.85±0.206 <sub>B</sub>	38.05±0.20	38.70±0.15 <sub>A</sub>	38.20±0.120 <sub>A</sub>	
	I. grup	40.85±0.670 <sub>A,a</sub>	38.84±0.419 <sub>b</sub>	38.21±0.288 <sub>B,c</sub>	38.48±0.431 <sub>B,c</sub>	P<0.01
	II. grup	40.33±0.350 <sub>A,a</sub>	38.73±0.555 <sub>b</sub>	38.57±0.353 <sub>A,b</sub>	38.45±0.381 <sub>B,b</sub>	P<0.001
		P<0.001	P>0.660	P<0.05	P<0.05	
P (Nabız)	Kontrol	80.00±2.15 <sub>A</sub>	80.00±2.15 <sub>A</sub>	80.00±2.15 <sub>A</sub>	80.00±2.15 <sub>A</sub>	
	I. grup	72.00±4.42 <sub>B,a</sub>	65.20±2.46 <sub>B,ab</sub>	55.20±2.13 <sub>C,c</sub>	62.40±2.40 <sub>B,b</sub>	P<0.05
	II. grup	75.50±2.41 <sub>AB,a</sub>	63.75±2.22 <sub>B,ab</sub>	71.00±1.77 <sub>B,ab</sub>	63.25±3.16 <sub>B,b</sub>	P<0.05
		P<0.05	P<0.001	P<0.01	P<0.001	
R (Solunum)	Kontrol	27.60±1.39 <sub>B</sub>	27.60±1.39	27.60±1.39 <sub>AB</sub>	27.60±1.39 <sub>AB</sub>	
	I. grup	52.00±3.48 <sub>A,a</sub>	28.80±0.80 <sub>B</sub>	24.00±1.03 <sub>B,c</sub>	25.60±0.88 <sub>B,c</sub>	P<0.05
	II. grup	55.50±2.97 <sub>A,a</sub>	28.75±1.30 <sub>b</sub>	29.50±1.84 <sub>A,b</sub>	29.25±1.30 <sub>A,b</sub>	P<0.001
P2		P<0.001	P>0.463	P<0.05	P<0.05	

**P1 (A,B,C);** Aynı stunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.

**P2 (a,b,c,d);** Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.



**Şekil 4.1.** Kontrol ve hasta grupların tedavi öncesi (0. gün) rektal sıcaklıkları (Mean±SD).



**Şekil 4.2.** Hasta grupların tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki rektal sıcaklıkları (°C) (Mean±SD).

**Tablo 4.3.** Grup-I'deki (n=10) hayvanlarda tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki toplam solunum skorları.

Grup-I (Hayvan No)	Tedavi Öncesi Solunum Skorları	Tedavi Sonrası Günlerin Solunum Skorları		
	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün
1	10	6	2	1
2	12	6	2	2
3	12	5	2	1
4	12	5	2	2
5	10	5	2	1
6	12	5	2	1
7	10	5	2	2
8	9	5	1	1
9	9	5	1	1
10	9	4	1	1

**Tablo 4.4.** Grup-II'deki (n=10) hayvanlarda tedavi öncesi (0.gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki toplam solunum skorları.

Grup-II (Hayvan No)	Tedavi Öncesi Solunum Skorları	Tedavi Sonrası Günlerin Solunum Skorları		
	0. gün	1. gün	3. gün	5. gün
1	12	8	3	2
2	12	8	3	2
3	10	5	3	2
4	9	4	3	2
5	10	6	2	2
6	8	8	3	2
7	9	8	3	2
8	9	8	3	2
9	9	6	2	2
10	9	5	3	2

### 4.3. Laboratuvar Bulgular

#### 4.3.1. Bakteriyolojik Bulgular

Hayvanların burun sıvıplarının bakteriyolojik incelemesinde grup-I'den 7 hayvanda, grup-II'den 8 hayvandan *P. multocida* izole edildi. Grup-I ve grup-II'deki 20 hayvanın hiçbirinin burun sıvabından *M. haemolytica* ve *M. bovis* izole edilemedi (Tablo 4.5).

İzole edilen *P. multocida* suşlarının hiçbirisi koyun kanlı agarda hemoliz özelliği göstermedi. Suşların indol, oksidaz testleri ve nitrat reduksiyonu pozitif, üreaz aktiviteleri negatif bulundu. İzole edilen *P. multocida* suşlarının hiçbirisi MacConkey agarda üreme göstermedi.

**Tablo 4.5.** Hasta grupların burun swaplarından izole edilen bakteriler.

Grup-I (Hayvan No)	İzole Edilen Bakteri Türü		
	<i>P. multocida</i>	<i>M. haemolytica</i>	<i>M. bovis</i>
1	+	-	-
2	+	-	-
3	+	-	-
4	+	-	-
5	+	-	-
6	+	-	-
7	+	-	-
8	-	-	-
9	-	-	-
10	-	-	-
Grup-II (Hayvan No)	İzole Edilen Bakteri Türü		
	<i>P. multocida</i>	<i>M. haemolytica</i>	<i>M. bovis</i>
1	+	-	-
2	+	-	-
3	+	-	-
4	+	-	-
5	+	-	-
6	+	-	-
7	+	-	-
8	+	-	-
9	-	-	-
10	-	-	-

(+): Bakteri izole edildi. (-): Bakteri izole edilemedi.

### 4.3.2. Serolojik Bulgular

Grup-I ve grup-II'deki hayvanların kan serumu örneklerinden BoHV-1, BVDV, BRSV, PIV-3 ve ADNO-3'e karşı oluşan antikor pozitiflik ve negatiflik değerleri (Tablo 4.6)'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Grup-I'deki hayvanların serumlarından saptanan IBR, BVD, BRSV, PI-3 ve ADNO-3 antikor bulguları

Grup-I (Hayvan No)	BoHV-1	BVDV	BRSV	PIV-3	ADNO-3
1	++	0	+++	0	0
2	0	0	+	++	++
3	+	0	+++	0	0
4	+	0	+	+	+
5	+	+	+	++	++
6	+	+	+	+++	++
7	+	0	+	+	++
8	+	+	+	++	+++
9	0	0	0	+++	0
10	0	0	0	++	++

0: Antikor negatif  
+, ++, +++, +++++: Antikor pozitif

**Tablo 4.7.** Grup-II'deki hayvanların serumlarından saptanan IBR, BVD, BRSV, PIV-3 ve ADNO-3 antikor bulguları

Grup-II (Hayvan No)	BoHV-1	BVDV	BRSV	PIV-3	ADNO-3
1	+	++++	+++	++++	+
2	++	+	+++	++	+
3	+	+++	0	++++	+
4	+	0	0	++++	++
5	0	++++	++++	++++	++
6	+	++++	0	++	+++
7	+	+	0	++++	0
8	+	+	0	+++	0
9	0	0	0	+++	0
10	0	0	0	++	++

0: Antikor negatif  
+, ++, +++, +++++: Antikor pozitif

### 4.3.3. Hematolojik Bulgular

Çalışmada elde edilen hematolojik bulgular (Tablo 4.8)'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Tüm grupların hematolojik değerleri (Mean±SD).

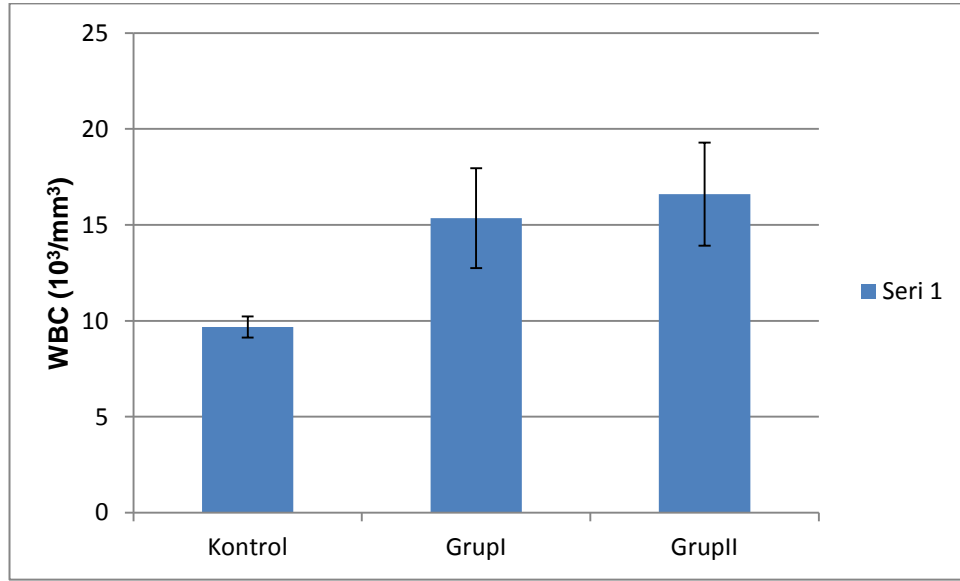
Parametreler	Gruplar	Günler				
		0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	P1
WBC( $10^3/mm^3$ )	Kontrol	9.680±0.551 <sub>A,a</sub>				
	I. grup	15.35±2.60 <sub>B,b</sub>	12.50±1.18 <sub>B,b</sub>	11.79±2.00 <sub>A,a</sub>	10.31±2.65 <sub>A,a</sub>	P<0.01
	II. grup	16.60±2.69 <sub>B,b</sub>	11.62±3.29 <sub>A,a</sub>	11.87±1.69 <sub>B,a</sub>	9.67±0.31 <sub>AB,a</sub>	P<0.05
		P<0.05	P<0.05	P>0.11	P<0.220	
RBC( $10^6/mm^3$ )	Kontrol	7.49±0.32 <sub>B</sub>				
	I. grup	9.18±0.18 <sub>A,a</sub>	9.14±0.15 <sub>A,a</sub>	8.84±0.13 <sub>A,c</sub>	8.12±0.28 <sub>B,b</sub>	P<0.05
	II. grup	7.82±0.51 <sub>B,ab</sub>	7.88±0.51 <sub>B,ab</sub>	8.26±0.46 <sub>AB,a</sub>	7.74±0.40 <sub>B</sub>	P<0.01
		P<0.05	P<0.05	P<0.01	P>0.152	
HGB(g/dl)	Kontrol	10.15±0.35 <sub>A</sub>				
	I. grup	10.70±0.39 <sub>A</sub>	9.96±0.19 <sub>A</sub>	9.59±0.15 <sub>B,b</sub>	8.96±0.27 <sub>B,c</sub>	P<0.05
	II. grup	10.33±0.58 <sub>A,b</sub>	10.75±0.60 <sub>A,b</sub>	10.93±0.53 <sub>A,a</sub>	10.07±0.43 <sub>A,b</sub>	P<0.01
		P>0.308	P>0.190	P<0.05	P<0.05	
HCT(%)	Kontrol	30.10±0.97 <sub>A</sub>				
	I. grup	32.81±1.03 <sub>A,a</sub>	32.57±0.86 <sub>A,ab</sub>	31.39±0.81 <sub>A,b</sub>	28.73±1.13 <sub>A,c</sub>	P<0.05
	II. grup	29.80±1.60 <sub>A,ab</sub>	30.01±1.54 <sub>A,ab</sub>	31.10±1.34 <sub>A,a</sub>	28.40±1.18 <sub>A,b</sub>	P<0.01
		P>0.071	P>0.072	P>0.321	P>0.277	
PLT( $10^3/mm^3$ )	Kontrol	1033.30±127.32 <sub>A</sub>				
	I. grup	2256.70±693.70 <sub>A,a</sub>	2014.10±331.18 <sub>A,a</sub>	2459.30±603.08 <sub>A,a</sub>	2488.80±546.21 <sub>A,a</sub>	P>0.156
	II. grup	681.88±98.10 <sub>A,a</sub>	703.88±84.14 <sub>B,a</sub>	712.62±64.13 <sub>B,a</sub>	650.12±38.04 <sub>C,a</sub>	P>0.190
		P>0.076	P<0.05	P>0.059	P<0.05	
MCV( $\mu m^3$ )	Kontrol	40.40±1.29 <sub>A</sub>				
	I. grup	35.70±0.80 <sub>B</sub>	35.70±0.73 <sub>B</sub>	35.50±0.75 <sub>B</sub>	35.50±0.75 <sub>B</sub>	P>0.342
	II. grup	38.37±1.08 <sub>AB,a</sub>	38.62±1.08 <sub>A,a</sub>	37.75±1.10 <sub>AB,b</sub>	37.00±1.19 <sub>AB,b</sub>	P<0.05
		P<0.01	P<0.05	P<0.01	P<0.01	
MCH(pg)	Kontrol	13.62±0.41 <sub>A</sub>				
	I. grup	11.65±0.31 <sub>B,b</sub>	10.83±0.20 <sub>B,ab</sub>	10.87±0.16 <sub>B,a</sub>	11.03±0.13 <sub>B,ab</sub>	P<0.01
	II. grup	13.35±0.40 <sub>A,ab</sub>	13.71±0.38 <sub>A,a</sub>	13.31±0.35 <sub>A,ab</sub>	13.08±0.32 <sub>A,b</sub>	P<0.01
		P<0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.001	
MCHC(g/dl)	Kontrol	33.68±0.24 <sub>B</sub>				
	I. grup	32.76±1.26 <sub>AB,a</sub>	30.68±0.65 <sub>C,ab</sub>	30.72±0.85 <sub>C,b</sub>	31.27±0.54 <sub>C,ab</sub>	P<0.05
	II. grup	34.70±0.38 <sub>A</sub>	35.73±0.35 <sub>A</sub>	35.13±0.30 <sub>A</sub>	35.50±0.36 <sub>A</sub>	P>0.050
P2		P<0.05	P<0.001	P<0.01	P<0.01	

P1 (A,B,C); Aynı stunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.

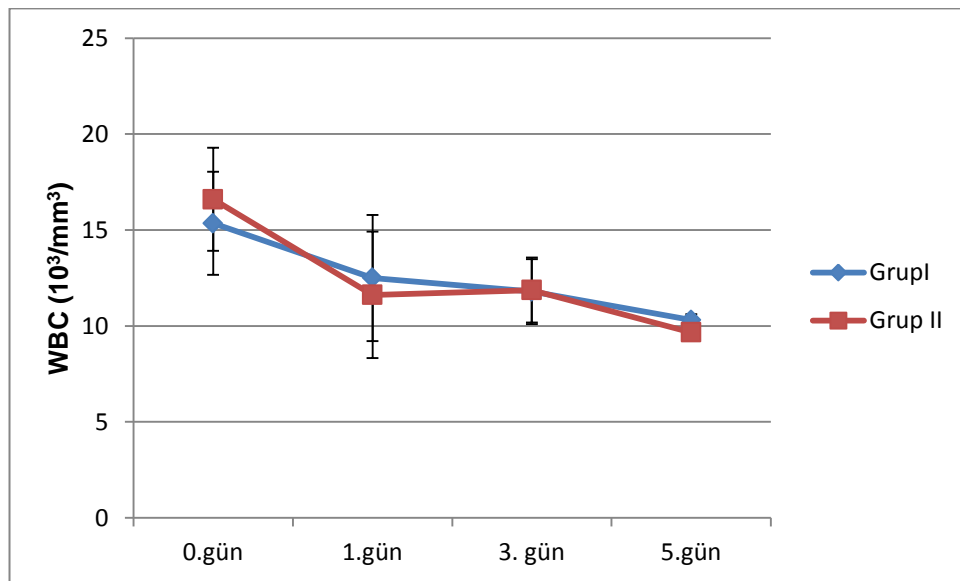
P2 (a,b,c,d); Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.



Pneumoni tanısı konulan hasta gruplardaki hayvanların total WBC sayılarının 0. günde kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu ( $P<0.05$ ) belirlendi (Tablo 4.8 ve Şekil 4.3), hasta gruplardaki hayvanların WBC değerlerinin tedaviyi takip eden birinci günden itibaren düşmeye başladığı ve tedavinin beşinci gününde kontrol grubu değerlerine indiği belirlendi (Şekil 4.3 ve Şekil4.4).



**Şekil 4.3.** Kontrol ve hasta gruplarında, tedavi öncesi (0. gün) total WBC sayıları (10<sup>3</sup>/ml) (Mean±SD).



**Şekil 4.4.** Hasta grupların tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki WBC sayıları (10<sup>3</sup>/ml) (Mean±SD).

Grup-I'deki hayvanların RBC değerlerinde tedavinin 3 ve 5. günlerinde başlangıç değerine göre önemli derecede ( $P<0.01$ ) düşüş kaydedildi. Grup-II'deki hayvanların RBC değerlerinde başlangıç değerine göre tedavi süresi boyunca önemli bir fark saptanmadı (Tablo 4.8). Grup-I'deki hayvanların Hb değerlerinin 3 ve 5. günlerde başlangıç değerine göre önemli derecede düşüş gösterdiği ( $P<0.05$ ), grup-II'deki hayvanlarda çalışma boyunca Hb değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlendi (Tablo 4.8). Hasta gruplardaki hayvanlarda HCT değerlerinde başlangıç değerine göre önemli bir fark olmadığı saptandı. MCV değerleri incelendiğinde, grup-I'deki hayvanların MCV değerlerinde 1,3 ve 5. günlerde başlangıç değerine göre önemli bir fark olmadığı gözlemlendi. Grup-II'de ise 3 ve 5. günlerdeki MCV değerlerinin 0. güne göre önemli derecede düştüğü ( $P<0.01$ ) belirlendi. Grup-I'deki hayvanların MCH ve MCHC değerlerinde başlangıç değerine göre önemli derecede düşüş ( $P<0.01$ ) bulunurken, grup-II'deki hayvanların MCH ve MCHC değerlerinde çalışma boyunca istatistiksel olarak önemli bir değişim bulunmadı (Tablo 4.8).

#### 4.3.4. Biyokimyasal Bulgular

Çalışmada elde edilen biyokimyasal veriler (Tablo 4.9)'da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** Tüm grupların biyokimyasal değerleri (mean±SD).

Parametreler	Gruplar	Günler				
		0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	P1
Üre(mg/dL)	Kontrol	22.10±1.35 <sub>A</sub>				
	I. grup	23.70±2.36 <sub>A,a</sub>	17.00±1.58 <sub>B,bc</sub>	11.90±0.98 <sub>B,b</sub>	10.70±0.65 <sub>B,c</sub>	P<0.05
	II. grup	19.50±2.24 <sub>A,a</sub>	11.25±1.92 <sub>C,b</sub>	8.75±1.29 <sub>B,bc</sub>	9.75±1.52 <sub>B,c</sub>	P<0.01
		P>0.222	P<0.05	P<0.001	P<0.001	
Kreatinin(mg/dL)	Kontrol	0.74±0.02 <sub>B</sub>				
	I. grup	0.93±0.05 <sub>A,a</sub>	0.67±0.08 <sub>A,bc</sub>	0.69±0.03 <sub>B</sub>	0.52±0.032 <sub>C,cd</sub>	P<0.05
	II. grup	0.63±0.07 <sub>AB,b</sub>	0.55±0.06 <sub>B,cd</sub>	0.63±0.08 <sub>B,d</sub>	0.88±0.06 <sub>A,a</sub>	P<0.05
		P<0.01	P<0.01	P>0.180	P<0.01	
Ürik asit(mg/dL)	Kontrol	0.51±0.02 <sub>A</sub>				
	I. grup	0.40±0.02 <sub>B,a</sub>	0.32±0.03 <sub>B,b</sub>	0.37±0.03 <sub>B,ab</sub>	0.40±0.04 <sub>B,ab</sub>	P<0.05
	II. grup	0.54±0.07 <sub>A,b</sub>	0.53±0.03 <sub>A,b</sub>	0.67±0.08 <sub>C,b</sub>	1.21±0.23 <sub>C,a</sub>	P<0.05
		P<0.01	P<0.001	P<0.05	P<0.05	
Glukoz(mg/dL)	Kontrol	71.20±1.40 <sub>A</sub>				
	I. grup	66.40±3.43 <sub>A,ab</sub>	66.30±3.89 <sub>A,ab</sub>	67.90±2.07 <sub>A,a</sub>	63.00±1.89 <sub>B,b</sub>	P<0.001
	II. grup	66.75±3.92 <sub>A,cb</sub>	75.00±3.02 <sub>A,a</sub>	66.87±3.92 <sub>A,b</sub>	69.25±5.66 <sub>AB,ba</sub>	P<0.05
		P>0.211	P>0.108	P>0.202	P<0.01	
Fosfor(mg/dL)	Kontrol	6.89±0.22 <sub>A</sub>				
	I. grup	3.72±0.35 <sub>C,b</sub>	5.43±0.34 <sub>B,a</sub>	5.19±0.21 <sub>C,a</sub>	4.97±0.19 <sub>C,a</sub>	P<0.001
	II. grup	5.32±0.56 <sub>B</sub>	6.31±0.50 <sub>AB</sub>	6.35±0.50 <sub>BA</sub>	6.25±0.37 <sub>AB</sub>	P<0.156
		P<0.05	P<0.01	P<0.05	P<0.001	
Demir(mg/dL)	Kontrol	110.70±8.65 <sub>A</sub>				
	I. grup	15.00±1.70 <sub>C,c</sub>	43.10±3.73 <sub>B,b</sub>	45.50±3.26 <sub>B,b</sub>	84.70±4.04 <sub>B,a</sub>	P<0.001
	II. grup	54.62±7.40 <sub>B,c</sub>	65.62±12.17 <sub>B,cb</sub>	99.87±10.75 <sub>A,a</sub>	80.87±5.55 <sub>B,b</sub>	P<0.05
		P<0.001	P<0.01	P<0.001	P<0.05	
Totalbilirubin(mg/dL)	Kontrol	0.17±0.01 <sub>B</sub>				
	I. grup	0.41±0.04 <sub>A,a</sub>	0.35±0.05 <sub>A,a</sub>	0.23±0.01 <sub>A,b</sub>	0.25±0.03 <sub>A,b</sub>	P<0.05
	II. grup	0.31±0.03 <sub>A,a</sub>	0.18±0.01 <sub>B,b</sub>	0.20±0.02 <sub>AB,b</sub>	0.21±0.01 <sub>AB,b</sub>	P<0.05
		P<0.01	P<0.01	P<0.05	P<0.05	
Direktilirubin(mg/dL)	Kontrol	0.07±0.01 <sub>B</sub>				
	I. grup	0.21±0.03 <sub>A,a</sub>	0.16±0.03 <sub>A,ab</sub>	0.15±0.02 <sub>A,a</sub>	0.11±0.01 <sub>A,b</sub>	P<0.05
	II. grup	0.13±0.02 <sub>A,a</sub>	0.07±0.02 <sub>B,b</sub>	0.07±0.02 <sub>B,b</sub>	0.20±0.04 <sub>C,a</sub>	P<0.05
		P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	
AST(IU/L)	Kontrol	82.80±7.15 <sub>A</sub>				
	I. grup	55.00±4.03 <sub>B,b</sub>	57.00±5.21 <sub>B,b</sub>	75.30±4.97 <sub>A,a</sub>	74.50±5.20 <sub>A,a</sub>	P<0.001
	II. grup	76.62±8.44 <sub>A,c</sub>	82.75±9.11 <sub>A,ab</sub>	87.87±9.16 <sub>A,b</sub>	93.62±10.54 <sub>A,a</sub>	P<0.001
		P<0.05	P<0.05	P>0.220	P>0.101	
ALT(IU/L)	Kontrol	30.00±2.92 <sub>A</sub>				
	I. grup	17.00±1.26 <sub>B</sub>	21.40±5.92 <sub>A</sub>	18.40±1.09 <sub>B</sub>	18.00.47 <sub>B</sub>	P>0.321
	II. grup	25.25±4.63 <sub>AB</sub>	25.75±4.41 <sub>A</sub>	25.75±3.60 <sub>A</sub>	36.37±11.97 <sub>AB</sub>	P>0.246
P2		P<0.05	P>0.208	P<0.01	P<0.01	

**P1 (A,B,C);** Aynı stunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.

**P2 (a,b,c,d);** Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.

**Tablo 4,9,** (Devam) Tüm grupların biyokimyasal değerleri (mean+SD).

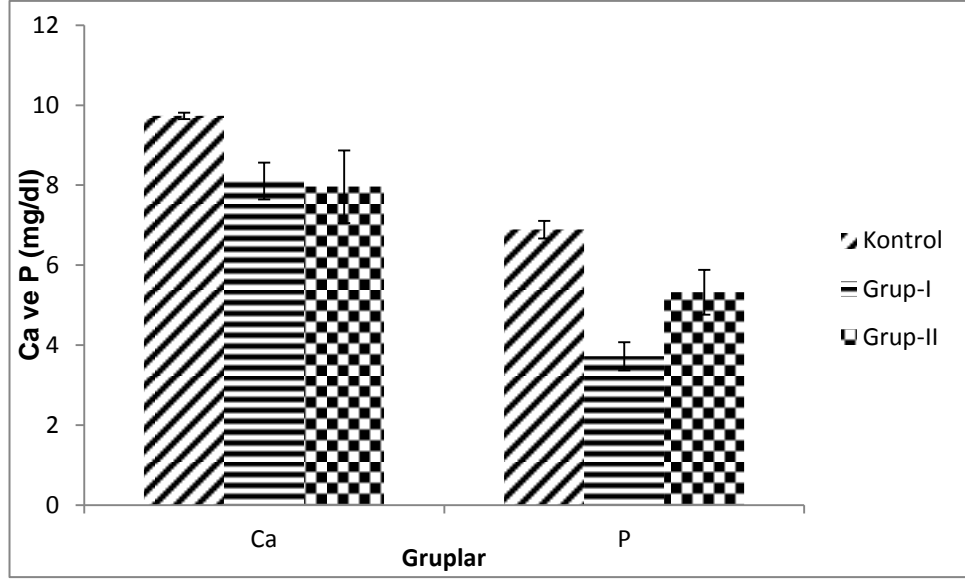
Parametreler	Gruplar	Günler				
		0.gün	1.gün	3.gün	5.gün	P1
Kalsiyum(mg/dL)	Kontrol	9.73±0.08 <sub>A</sub>				
	I. grup	8.10±0.46 <sub>B,ab</sub>	8.66±0.14 <sub>B,b</sub>	9.13±0.10 <sub>B,a</sub>	8.94±0.11 <sub>B,b</sub>	P<0.05
	II. grup	7.96±0.91 <sub>B,ab</sub>	8.89±0.13 <sub>B,b</sub>	9.05±0.29 <sub>B,ab</sub>	9.20±0.12 <sub>B,a</sub>	P<0.05
		P<0.05	P<0.001	P<0.05	P<0.01	
Totalprotein(mg/dL)	Kontrol	8.38±0.14 <sub>A</sub>				
	I. grup	7.76±0.25 <sub>B,a</sub>	7.29±0.20 <sub>B,b</sub>	7.61±0.22 <sub>B,a</sub>	7.54±0.17 <sub>B,ab</sub>	P<0.05
	II. grup	7.32±0.23 <sub>B</sub>	7.40±0.22 <sub>B</sub>	7.57±0.15 <sub>B</sub>	7.64±0.28 <sub>B</sub>	P>0.103
		P<0.05	P<0.01	P<0.01	P<0.05	P<0.05
Globulin(g/dL)	Kontrol	5.59±0.14 <sub>A</sub>				
	I. grup	4.87±0.25 <sub>B,a</sub>	4.51±0.19 <sub>B,b</sub>	4.77±0.21 <sub>B,ab</sub>	4.70±0.16 <sub>B,ab</sub>	P<0.05
	II. grup	4.66±0.25 <sub>B</sub>	4.73±0.23 <sub>B</sub>	5.15±0.26 <sub>AB</sub>	4.92±0.28 <sub>B</sub>	P>0.162
P2		P<0.05	P<0.01	P<0.01	P<0.05	

**P1 (A,B,C);** Aynı stunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.

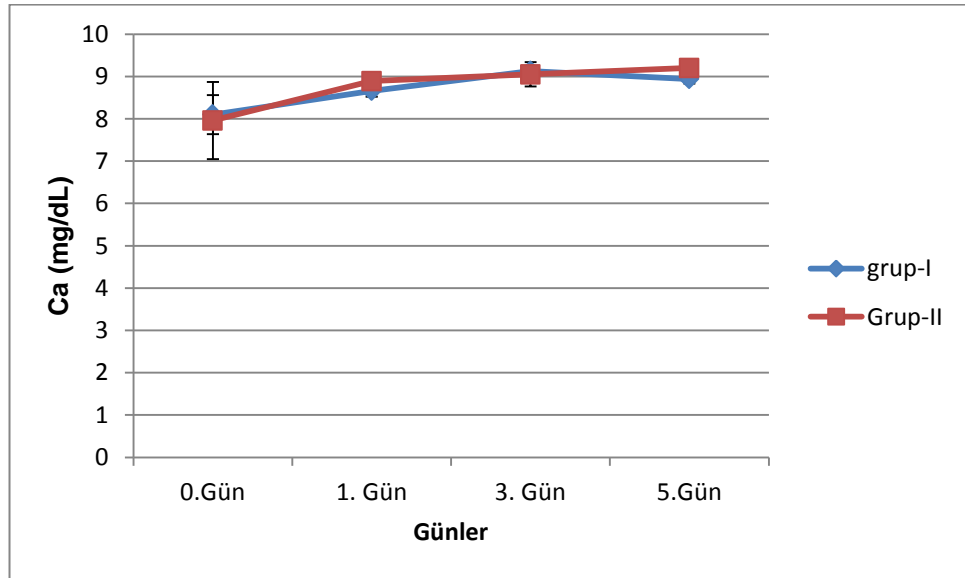
**P2 (a,b,c,d);** Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.

Serum üre değerleri incelendiğinde hasta gruplardaki hayvanlarda başlangıç değerine göre tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (1,3 ve 5) günlerde önemli derecede düşüş ( $P<0.05$  ve  $P<0.001$ ), kreatinin değerleri ise I. gruptaki hayvanların başlangıç değerine göre tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerde önemli derecede düşüş belirlenirken; II. gruptaki hayvanlarda iniş ve çıkışlı değişiklikler belirlendi. Grup-I'deki hayvanların ürik asit değerlerinde çalışma boyunca önemli değişiklikler bulunmadı. Buna karşın, II. gruptaki hayvanlarda 5. günde önemli derecede ( $P<0.05$ ) yükselme görüldü. Glukoz değerleri incelendiğinde, tedavi öncesi (0. gün)'de kontrol grubu hayvanlarına göre, I. gruptaki hayvanların glikoz değerlerinin önemli derecede düşük ( $P<0.001$ ) olduğu belirlendi, hasta gruplarındaki hayvanların serum glikoz konsantrasyonlarında çalışma süresince istatistiksel olarak önemli bir değişiklik görülmedi.

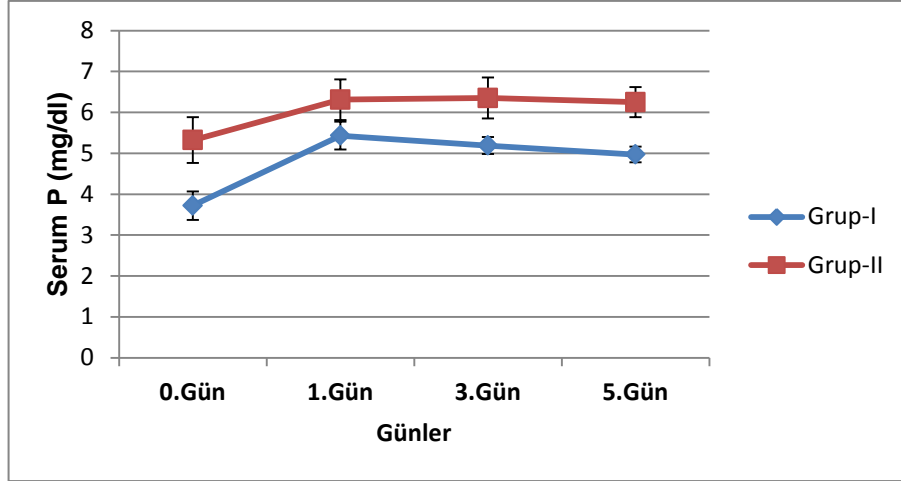
Çalışmanın 0. gününde hasta gruplardaki hayvanlarda serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarının, kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu belirlendi ( $P<0.05$ ) (Şekil 4.5). Hasta gruplardaki hayvanların serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin tedaviden sonraki (1,3 ve 5) günlerde başlangıç değerine göre yükselme gösterdiği belirlendi ( $P<0.05$ ) (Şekil 4.6).



**Şekil 4.5.** Kontrol ve hasta gruplarında (0. gün) serum Ca ve P değerleri (Mean±SD).

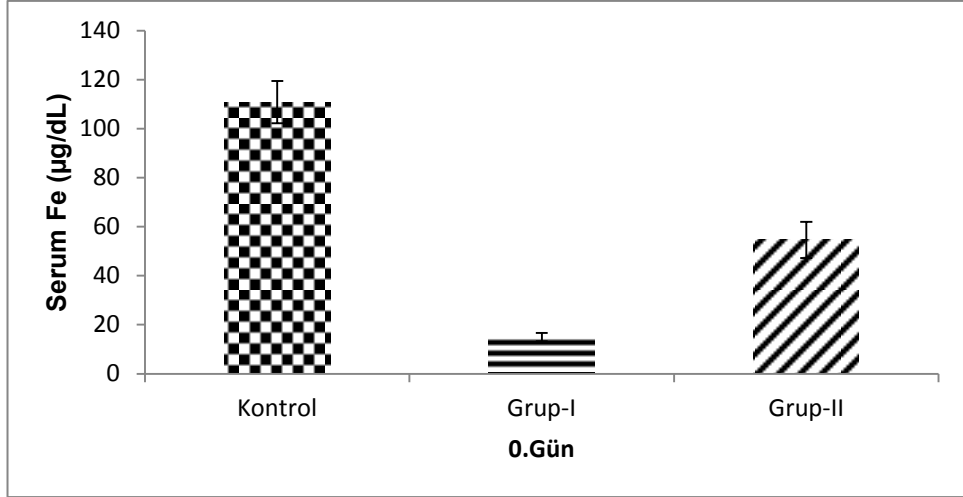


**Şekil 4.6.** Hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum Ca düzeyleri (Mean±SD).

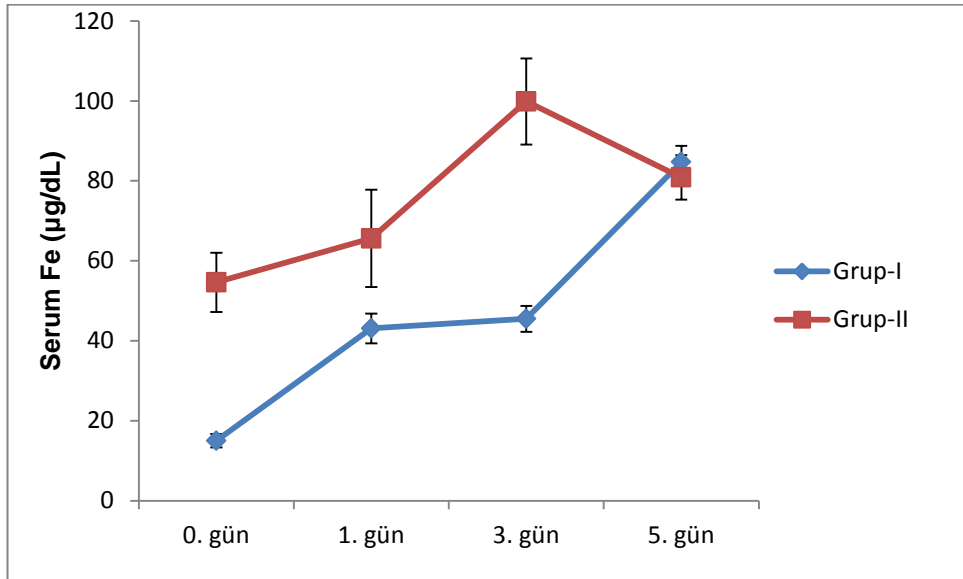


**Şekil 4.7.** Hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum P düzeyleri (Mean±SD).

Çalışmanın 0. gününde hasta gruplardaki hayvanlarda serum Fe konsantrasyonlarının, kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu belirlendi ( $P<0.05$ ) (Şekil 4.8). Hasta gruplardaki hayvanların serum Fe konsantrasyonlarının (1,3 ve 5) günlerde başlangıç değerine göre yükselme gösterdiği belirlendi ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$  ve  $P<0.001$ ) (Şekil 4.9). Bilirubin değerleri incelendiğinde kontrol grubu bilirubin değerlerinin, hasta gruplara göre önemli derecede ( $P<0.05$ ) düşük olduğu belirlendi. Hasta gruplardaki hayvanların total ve direkt bilirubin değerlerinin (1,3 ve 5) günlerde başlangıçtaki değerlere göre önemli düşüş gösterdiği belirlendi ( $P<0.05$  ve  $P<0.01$ ) (Tablo 4.9).



**Şekil 4.8.** Kontrol ve hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) serum Fe değerleri (Mean±SD).



**Şekil 4.9.** Hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum Fe konsantrasyonları (Mean±SD).

Çalışmada hasta gruplardaki hayvanların serum AST değerlerinde başlangıç değerine göre (1,3 ve 5) günlerde önemli artışlar bulundu ( $P<0.05$ ). ALT değerlerinde hasta gruplardaki hayvanlarda başlangıç değeri ile tedavi günleri arasında önemli bir fark saptanmadı. Kontrol grubu serum total protein ve globulin konsantrasyonlarının hasta gruplardaki hayvanlardan önemli derecede yüksek olduğu belirlendi ( $P<0.05$ ). Hasta gruplardaki hayvanların serum total protein ve globulin değerlerinde başlangıç ve tedavi sonrası günler arasında önemli bir fark saptanmadı (Tablo 4.9).



### 4.3.5. Akut Faz Proteinleri Bulguları

Çalışmada elde edilen serum AFP ve oksidatif stresteki değişimler (Tablo 4.10)'da verilmiştir.

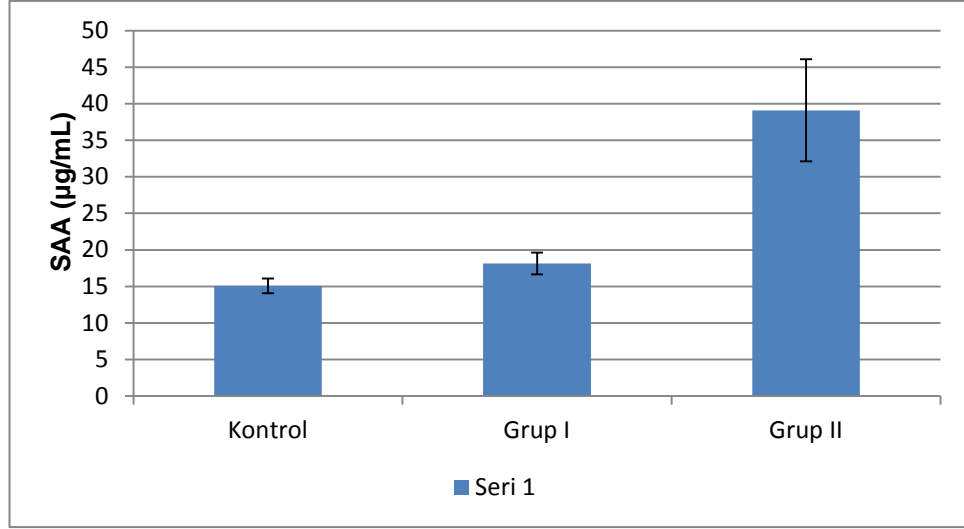
**Tablo 4.10.** Tüm gruplarda çalışma boyunca elde edilen serum AFP (Hp, SAA ve Albumin), TOS ve TAS konsantrasyonları (mean±SD).

Parametreler	Gruplar	Günler				
		0. gün	1. gün	3. gün	5. gün	P1
SAA(µg/ml)	Kontrol	15.086±1.016 <sub>B</sub>				
	I. grup	18.144±1.497 <sub>B,b</sub>	26.858±4.714 <sub>A,ab</sub>	35.726±6.867 <sub>A,a</sub>	33.377±7.326 <sub>A,ab</sub>	P<0.05
	II. grup	39.093±6.972 <sub>A</sub>	42.937±7.125 <sub>A</sub>	38.559±7.393 <sub>A</sub>	29.862±4.430 <sub>A</sub>	P>0.064
		P<0.01	P<0.05	P<0.01	P<0.05	
HAPTO (µg/dL)	Kontrol	8.406±0.501 <sub>C</sub>				
	I. grup	253.216±2.010 <sub>A,a</sub>	253.659±4.733 <sub>A,a</sub>	173.097±3.183 <sub>A,b</sub>	84.600±3.303 <sub>A,c</sub>	P<0.05
	II. grup	134.099±3.948 <sub>B,ab</sub>	187.392±2.331 <sub>B,a</sub>	77.738±3.494 <sub>A,cb</sub>	21.693±1.002 <sub>AB,d</sub>	P<0.05
		P<0.01	P<0.01	P<0.05	P<0.05	
Albumin(g/dL)	Kontrol	2.95±0.03 <sub>AB</sub>				
	I. grup	1.89±0.05 <sub>A,b</sub>	1.78±0.06 <sub>b</sub>	1.84±0.04 <sub>b</sub>	2.84±0.04 <sub>A,a</sub>	P<0.05
	II. grup	1.66±0.06 <sub>B,b</sub>	1.67±0.05 <sub>b</sub>	1.97±0.32 <sub>b</sub>	2.71±0.03 <sub>B,a</sub>	P<0.05
		P<0.05	P>0.076	P>0.174	P<0.05	
TAS (mmolTrolox <sub>B</sub> Equiv./L)	Kontrol	1.09±0.05				
	I. grup	1.03±0.03 <sub>bc</sub>	1.01±0.04 <sub>bc</sub>	1.05±0.04 <sub>b</sub>	1.15±0.02 <sub>A,a</sub>	P<0.05
	II. grup	1.07±0.10 <sub>ab</sub>	0.91±0.09 <sub>bc</sub>	1.07±0.01 <sub>b</sub>	1.19±0.04 <sub>A,a</sub>	P<0.05
		P>0.356	P>0.076	P>0.076	P>0.076	
TOS (mmolH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equiv./L)	Kontrol	4.83±0.24 <sub>B</sub>				
	I. grup	6.03±0.38 <sub>A,a</sub>	4.81±0.16 <sub>b</sub>	4.89±0.17 <sub>b</sub>	6.90±0.43 <sub>A,a</sub>	P<0.05
	II. grup	5.16±1.11 <sub>AB,ab</sub>	5.03±1.36 <sub>ab</sub>	4.99±0.72 <sub>b</sub>	7.01±0.56 <sub>A,a</sub>	P<0.05
		P<0.05	P>0.856	P>0.820	P<0.01	

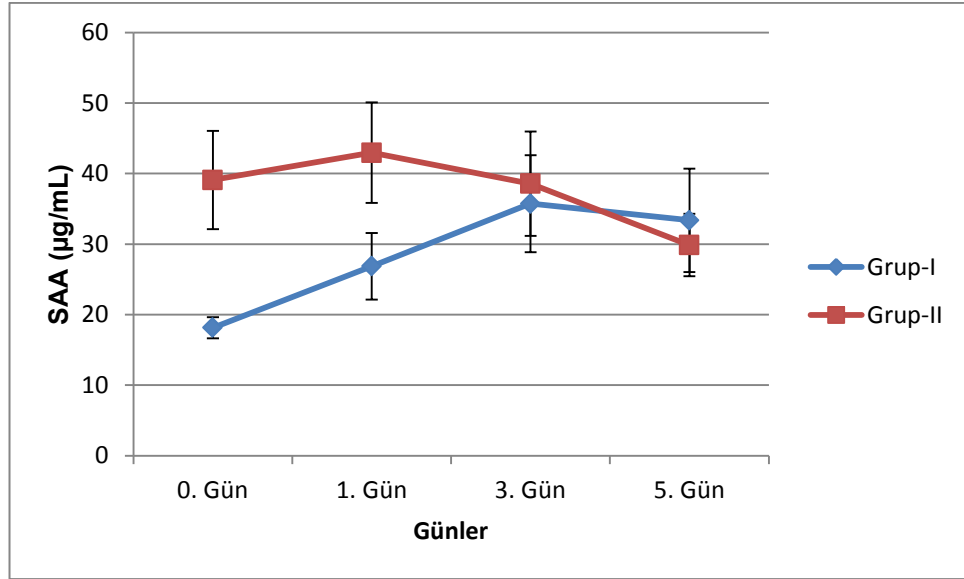
**P1 (A,B,C);** Aynı stunda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.

**P2 (a,b,c,d);** Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasında fark istatistiki olarak önemlidir.

Tedavi öncesi (0. gün) hasta gruplardaki hayvanların SAA konsantrasyonlarının kontrol grubu SAA konsantrasyonundan önemli derecede yüksek olduğu (P<0.05) belirlendi (Şekil 4.10 ve Tablo 4.10). I. gruptaki hayvanların SAA değerlerinde 1. günde başlangıç değerine göre önemli derecede (P<0.05) yükselme, daha sonra tekrar düşme saptandı. II. gruptaki hayvanların SAA konsantrasyonunda başlangıç değerine göre 3. güne kadar yükselme daha sonra düşme saptandı (Şekil 4.11).

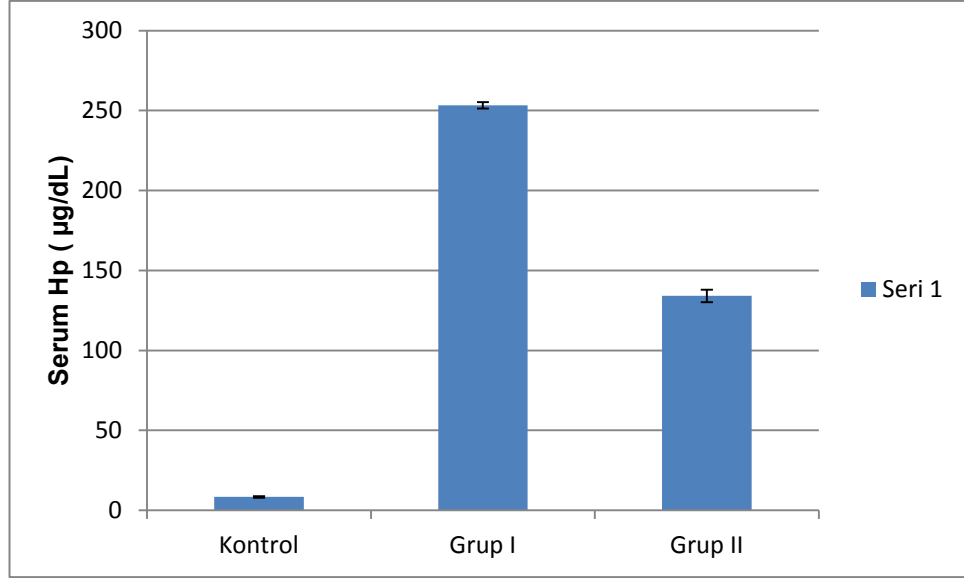


**Şekil 4.10.** Kontrol ve hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) serum SAA değerleri (Mean±SD).

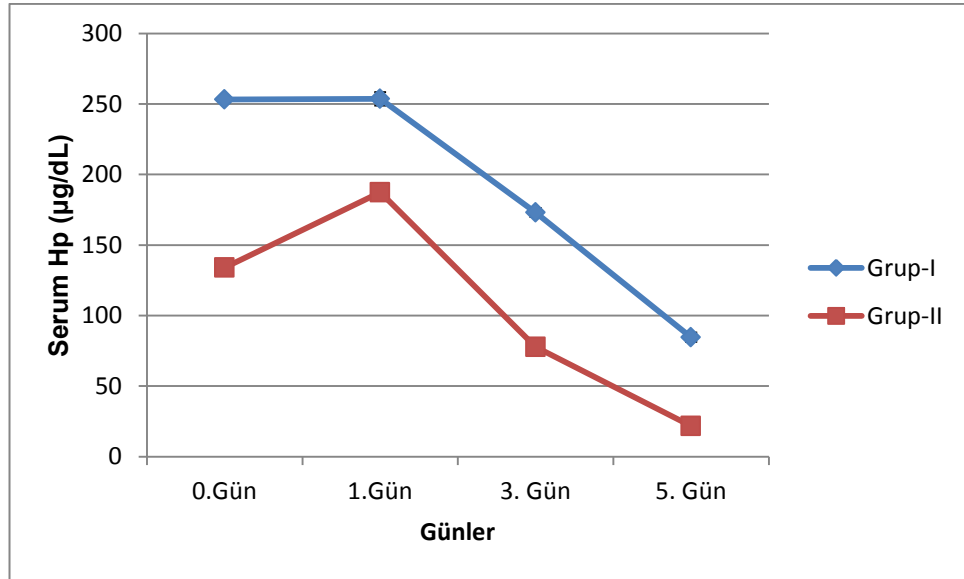


**Şekil 4.11.** Hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum SAA konsantrasyonları (Mean±SD).

Hasta gruplardaki hayvanların tedavi öncesi (0. gün) Hp konsantrasyonlarının, kontrol grubu Hp konsantrasyonundan önemli derecede yüksek olduğu ( $P<0.05$ ) belirlendi (Şekil 4.12 ve Tablo 4.10). Hasta grupların her ikisinde de başlangıç değerine göre tedavinin 3 ve 5. günlerinde önemli derecede düşüş ( $P<0.05$ ) kaydedildi. II. gruptaki serum Hp düzeyindeki düşüşün daha belirgin olduğu gözlemlendi (Tablo 3.10, Şekil 4.13).

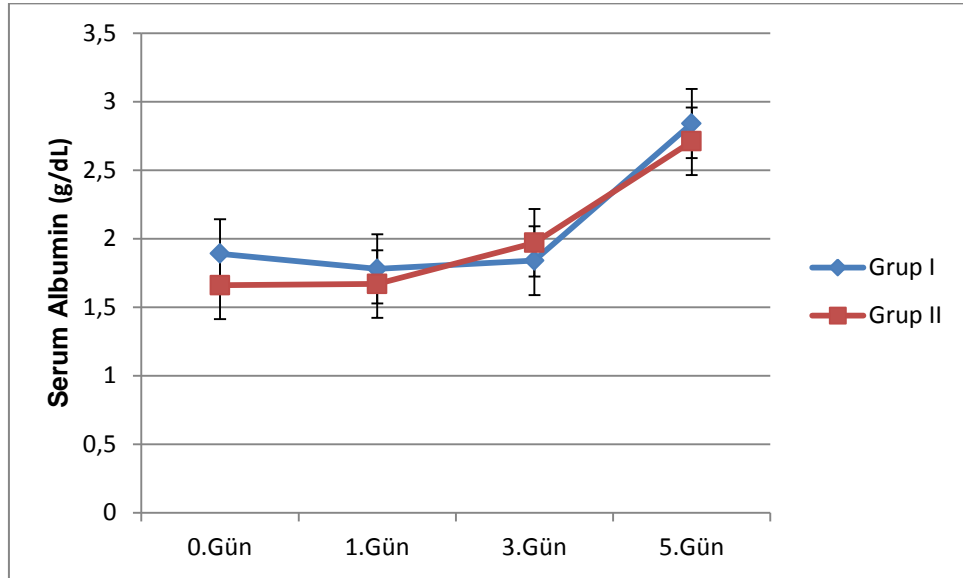


**Şekil 4.12.** Kontrol ve hasta gruplarda tedavi öncesi (0. gün) serum Hp değerleri (Mean±SD).



**Şekil 4.13.** Hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum Hp konsantrasyonları (Mean ±SD).

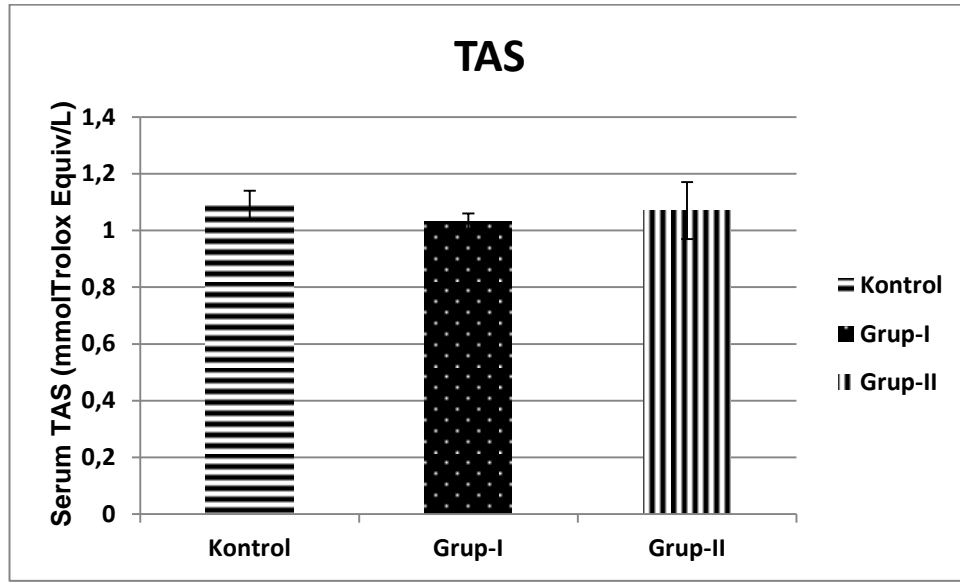
Serum albumin değerleri incelendiğinde hasta gruplardaki albümin değerlerinin, kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu ( $P<0.05$ ) belirlendi. Hasta gruplarda tedaviden sonraki 5. günde başlangıç değerine göre serum albümin değerlerinde önemli artış saptandı ( $p<0.05$ ) (şekil 4.14).



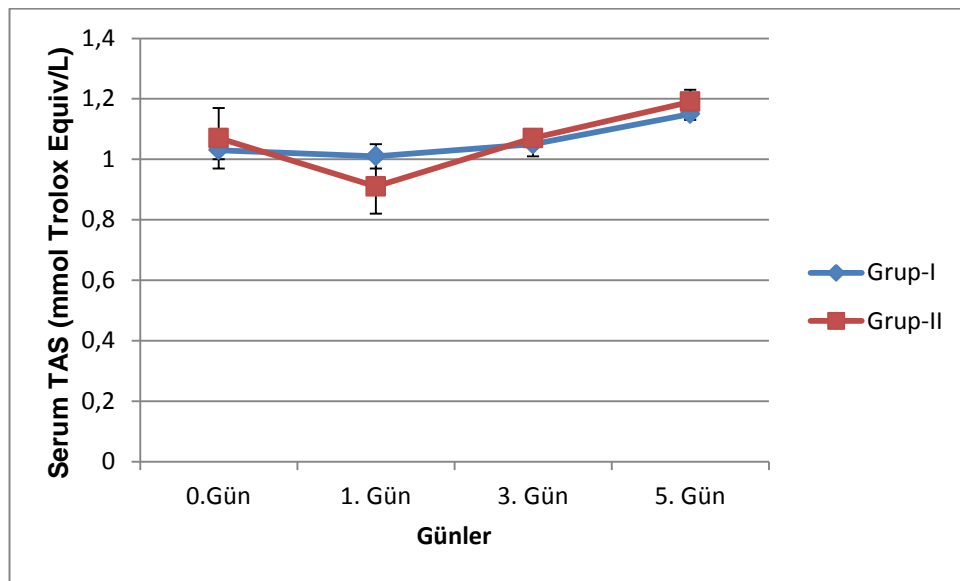
şekil 4.14. Hasta grupların tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (1,3 ve 5) günlerdeki serum Albumin konsantrasyonlarındaki değişimler (Mean $\pm$ SD).

#### 4.3.6. Oksidatif Stres Parametreleri Bulguları

Serum total antioksidan düzeyleri değerlendirildiğinde, başlangıçta kontrol ve hasta gruplar arasında serum TAS konsantrasyonları arasında önemli bir fark bulunmadı (Şekil 4.14, Tablo 4.10). Hasta gruplarının her ikisinde de 5. günde başlangıç değerine göre önemli bir artış belirlendi (Şekil 4.15).

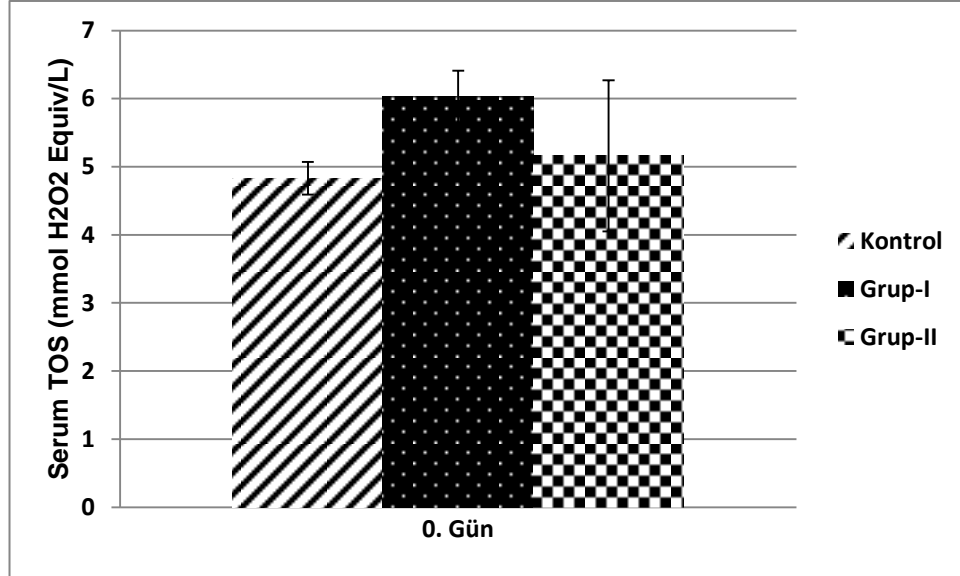


Şekil 4.15. Kontrol ve hasta gruplardaki tedavi öncesi (0. gün) serum TAS konsantrasyonları (Mean±SD).

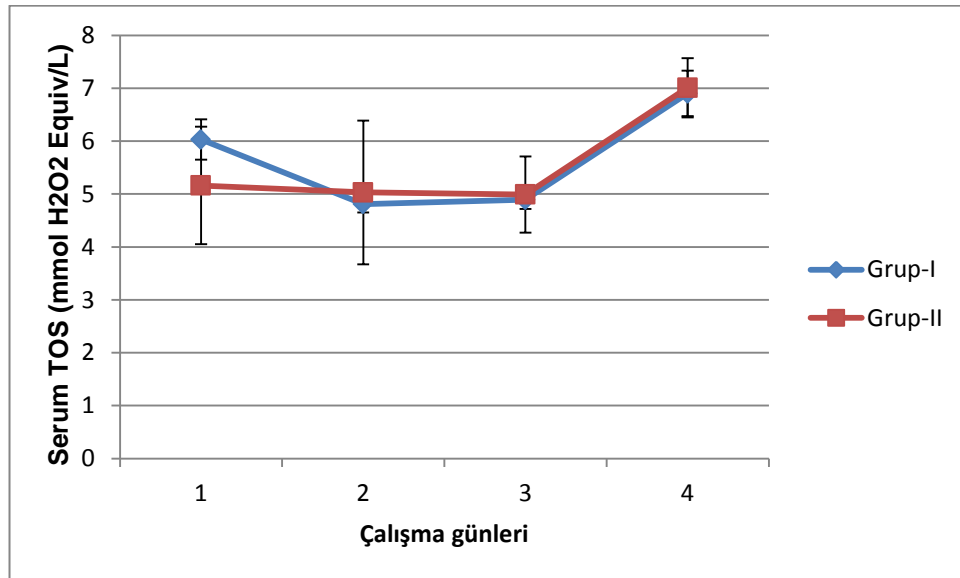


Şekil 4.16. Hasta gruplardaki serum TAS konsantrasyonundaki değişimler (Mean±SD).

Serum TOS incelendiğinde, hasta gruplarının TOS değerlerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu ( $P<0.05$ ) gözlemlendi (Tablo 4.10 ve Şekil 4.16). Hasta gruplarında TOS değerlerinde tedaviyle birlikte azalma görüldü (Şekil 4.17 ve Tablo 4.10).



Şekil 4.17. Tedavi öncesi (0. gün) tüm grupların serum TOS değerleri (mean±SD).



Şekil 4.18. Hasta gruplarındaki serum TOS değerlerinin günlere göre değişimi (Mean±SD).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Alınan anamnez bilgileri arasında hayvanların saman gibi kaba yem ağırlıklı kötü kaliteli yemlerle dengesiz beslendikleri, hayvanların ahırlarda kalabalık ve sıkışık durumda barındırıldığı ve havalandırmanın yeterli olmadığı saptandı. Ayrıca çalışmada kullanılan hasta hayvanların hiçbirine solunum sistemi hastalıklarına yönelik aşılama yapılmadığı, hayvanlara yeterli mineral madde, vitamin takviyesinin yapılmadığı ve antiparaziter ilaçlamanın düzenli olarak uygulanmadığı tespit edildi. Bu anamnez bilgileri sığırlarda BRDK oluşumunu kolaylaştıran çevresel ve bakımla ilgili stres faktörlerinin hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırdığı yönündeki araştırmaları destekler niteliktedir (Carrington 2007, Ellis 2010). Yörede yapılan hayvancılık daha çok aile işletmeleri şeklindedir. Yetiştiriciler geleneksel yöntemlerle ve ilkel bakış açısıyla sürü yönetimini gerçekleştirmektedir. Ayrıca hayvanlar sürekli elde tutulmamakta ve özellikle hayvan pazarlarından BRDK etkenlerine yönelik testler yapılmadan yeni hayvanlar sürüye alınmaktadır. Bu da hayvan sirkülasyonu dolayısıyla enfeksiyonun sirkülasyonu ve hastalık bulaşma riskini arttırmaktadır. Çalışma yapılan ahırlara yakın zamanda yeni hayvan girişi olduğu bilgisi alındı. Buda sürüye yeni alınan hayvanların hastalığın bulaşması riskini ortaya koymaktadır. Çalışmada kullanılan hayvanların çoğu simental, montofon veya bunların meleziydi. Ayrıca hayvanların çoğu erkekti. Bu bulgu da erkek ve kültür ırkı sığırların BRDK etkenlerine daha duyarlı olduğunu düşündürdü.

Yapılan klinik muayenelerde her iki hasta gruptaki hayvanların iştahsız, tüyelerinin kırışik ve mat olduğu, depresif ve çevreleriyle ilişkili olmadıkları saptandı. Hayvanlarda titreme, abdominal solunum, solunum güçlüğü ve burun akıntısı görüldü. Bu bulgular sığırlarda daha önce yapılmış BRDK çalışmalarıyla uyumluydu (Allen ve ark. 1991, Nikunen ve ark. 2007, Talkhan ve ark. 2009, Arslan ve ark. 2010). Hasta hayvanlarda solunum tipi genellikle abdominal tipte olup, solunum sayıları genellikle 50-55/dakika arasında olduğu belirlendi. Grup-I'deki hasta hayvanların tedaviden önceki ortalama

solunum sayıları  $52.00 \pm 3.48$ , grup II'deki hasta hayvanların tedavi öncesi ortalama solunum sayıları  $55.50 \pm 2.97$  olarak saptandı. Grup I'deki hayvanların ortalama rektal sıcaklıkları  $40.85 \pm 0.67^\circ\text{C}$  iken grup II'deki hayvanların tedavi öncesi rektal sıcaklıkları  $40.33 \pm 0.35^\circ\text{C}$  olduğu belirlendi. Grup-I'deki hayvanların ortalama nabız sayıları  $72.00 \pm 4.42$  iken grup-II hayvanlarının tedavi öncesi nabız sayıları  $75.50 \pm 2.41$  olduğu belirlendi. Her iki hasta grubun nabız, solunum sayısı ve rektal sıcaklıkları kontrol grubu hayvanlarından önemli derecede ( $P < 0.05$ ) yüksek bulundu. Çalışmamızda kullanılan hasta hayvanların rektal sıcaklıklarındaki artış, Allen ve ark. (1991)'in bildirdikleriyle benzerdi. Bu klinik muayene bulguları daha önce sığır BRDK hastalığıyla ilgili olarak yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir (Arslan ve ark. 2010). Hasta gruplardaki hayvanların yapılan oskültasyon muayenelerinde akciğerlerin değişik alanlarında hırıltı, yaş raller ve bazı hayvanlarda ekspirasyonda, inleme veziküler seslerde sertleşme gibi bronkopneumoni ile uyumlu bulgular elde edildi. Perküsyon muayenelerinde, bazı hayvanlarda akciğerlerin özellikle kranio-ventral bölümlerinde mat alanlar, bazılarında dorsal bölgelerde amfizem bulguları saptandı. Hasta hayvanlarda elde edilen oskültasyon ve perküsyon bulguları sığır BRDK hastalığında görülen belirtilerle aynıydı (Allen ve ark. 1991). Hasta hayvanların klinik muayenesinde bazı hayvanlarda seröz'den mukoprolente kadar değişen burun akıntısı ve seröz gözyaşı akıntıları saptandı. Hayvanların çoğunun burun mukozası ve konjunktivalarının hiperemik olduğu, bazı hayvanlarda siyanoz belirtileri saptandı. Bu bulgular daha önce yapılmış BRDK çalışmalarından elde edilen bulgularla uyumluydu (Nikunen ve ark. 2007).

Hasta gruplardaki hayvanların ortalama nabız ve solunum sayılarının tedavinin üçüncü gününde başlangıç değerine göre önemli derecede ( $P < 0.01$ ) düştüğü saptandı. Hasta grupların her ikisinde de vücut sıcaklıklarının tedaviden sonraki birinci günde başlangıç değerine göre önemli derecede ( $P < 0.001$ ) düşerek normal referans değerlere indiği saptandı. Hasta hayvanlara uygulanan antibiyotik tedavisine yanıt alınması,



hastalığın sadece viral etkenlerle oluşmadığını, bakteriyel etkenlerin enfeksiyona katıldığını göstermektedir. Nitekim BRDK hastalığının viral ve bakteriyel etkenlerin kombinasyonu sonucu oluştuğu ortaya konulmuştur (Yates ve ark. 1983, Allen ve ark. 1991, Angen ve ark. 2009, Talkhan ve ark. 2009). E vitamininin enfeksiyon hastalıklarının tedavisindeki olumlu rolleri bazı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (Stanford ve ark. 2007). Bu çalışmada da, E vitamini tedavisi yapılan I. gruptaki hayvanlarda tedaviyle birlikte klinik parametrelerdeki iyileşmenin II. gruba göre daha belirgin olduğu saptandı. Bu durum I. grupta, II. gruptan farklı olarak antioksidan amaçlı vitamin E ve selenyum kullanımının klinik parametreler üzerine olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir. Tedavi sonrasında akciğerlerin oskultasyon ve perküsyon bulguları değerlendirildiğinde her iki gruptaki hayvanların da akciğer oskultasyon seslerinin üçüncü günden itibaren normalleşmeye başladığı saptandı. Ancak her iki gruptaki hayvanların bazılarında öksürüğün hafifleyerek devam ettiği saptandı. Bu durum hastalık şiddetinin hayvanlarda bireysel farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Öksürük dışında diğer klinik parametrelerin tedaviyle düzelmesi, bu hastalık kompleksine bakteriyel bir enfeksiyonun katıldığını göstermekte ve tulathromycin'in hastalığın tedavisinde etkin olduğunu bildiren çalışmalarla benzerlik göstermektedir (Arslan ve ark. 2010). Bu çalışmadaki hasta grupların her ikisindeki toplam 20 hayvanın 15'inin burun swaplarından *P. multocida* izole edildi. Bu bulgu diğer çalışmalarla benzer niteliktedir (Allen ve ark. 1991, Storz ve ark. 2000, Angen ve ark. 2009). Nitekim, Angen ve ark. (2009), BRDK'lı sığırların %82'sinde PCR metoduyla *P. multocida* etkeni belirlemişlerdir. Allen ve ark. (1991), BRDK'lı sığırların burun swaplarından çoğunlukla *P. multocida* izole ettiklerini, burun swapı kültürleriyle akciğerlerden elde edilen kültürlerin benzer olduklarını, ayrıca *P. multocida* etkenlerinin oransal olarak hasta hayvanların burun swaplarında, sağlıklı hayvanların burun swaplarından daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızdaki grup-I hayvanlarının serolojik analizlerinde, hayvanların çoğunda PI-3 ve ADNO-3 seropozitifliği yüksek titrede bulundu. Bu gruptaki

hayvanların 8'inde BoHV-1 seropozitifliği, 3 tanesinde BVDV seropozitifliği saptandı. Aynı hayvanlarda yüksek oranda *P. multocida* etkeninin burun swapından izole edilmesi BRDK hastalığının miks enfeksiyon şeklinde oluştuğunu bildiren çalışmalarla paralel niteliktedir (Angen ve ark. 2009). Grup-II hayvanların serolojik muayenelerinde hayvanların üçünde düşük titrede, 4'ünde yüksek titrede BVDV seropozitifliği belirlendi. Aynı gruptaki hayvanların 10'unda yüksek titrede PIV-3 seropozitifliği saptandı. Bu hayvanlarda persiste BVDV enfeksiyonunun olabileceği, bunun da immun sistemi deprese etmesiyle diğer etkenlerin özellikle PIV-3'ün enfeksiyona katıldığı ve BRDK'ya yol açtığı söylenebilir. Ayrıca hayvanların yaşının üç aylıktan büyük olması saptanan seropozitifliğin maternal antikordardan kaynaklanmadığı, yine hayvanların aşısız oldukları düşünüldüğünde hayvanlarda akut viral solunum sistemi enfeksiyonu oluştuğu söylenebilir. BRDK hastalığının viral etkenlerinin kesin tanısında viral antijenlerin belirlenmesi en kesin yöntemdir. Bu çalışmada hasta hayvanlarda solunum sistemini etkileyen viral etkenlerin tanısı için antijen testleri yapılamadı. Ancak, klinik BRDK belirtileri gösteren ve aşısız hayvanlarda seropozitifliği hastalığın viral tanısını ortaya koyabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmamızda her iki hasta gruptaki hayvanlarda birden fazla etkene karşı seropozitiflik saptanmıştır. Bu bulgu daha önce yapılmış çalışmalarla benzer nitelikte olup, BRDK'nın miks bir enfeksiyon olduğunu destekler niteliktedir (Yates ve ark. 1983, Hartel ve ark. 2004).

Bu araştırmada hasta grupların her ikisinde de tedavi öncesi ortalama WBC sayılarının kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu ( $P<0.05$ ) saptandı. Her iki hasta grup hayvanların total lökosit sayılarının, tedavinin I. gününden itibaren tedavi öncesine göre önemli derecede azaldığı ( $P<0.05$ ) belirlendi. Enfeksiyonların akut döneminde hayvanlarda oldukça belirgin bir lökositoz gelişmekte olduğu bilinmektedir. Hasta grupların her ikisinde de lökositozis saptanması enfeksiyondan dolayı gelişen akut solunum yolları yangısından kaynaklanmaktadır (Martin ve Lumsden 1987).

Bu bulgu daha önce yapılmış çalışmalarla da benzerlik göstermektedir (Martin ve Lumsden 1987, Al-Qudah 2009).

Hasta gruplardaki MCV ve MCHC değerlerinin tedavi öncesinde, kontrol grubundan önemli derecede ( $P < 0.01$ ) düşük olduğu belirlendi. Ayrıca tedavi edilen gruplarda tedavinin sonunda MCV ve MCHC değerlerinin tedavi öncesine göre önemli bir değişiklik göstermediği bulundu. Aynı hayvanlarda Fe değerleri de düşük bulundu. Dolayısıyla BRDK enfeksiyonu sırasında oluşan Fe yetersizliğinin MCV ve MCHC değerlerinin hasta hayvanlarda düşmesine yol açtığı düşünülebilir. Enfeksiyonlar sırasında bakterilerin hücresel gelişim için konakçıdaki demiri kullandıkları, ayrıca doku sıvılarından savunma için çok miktarda Fe çekildiği, sonuçta bakteriyel enfeksiyonlarda serum Fe düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (Gökçe ve Woldehivet 1999). Organizmadaki düşük Fe düzeyi de MCV ve MCHC değerlerinin düşmesiyle sonuçlanmıştır (Coles 1980). Ayrıca birinci gruptaki hayvanların ortalama serum Fe konsantrasyonunun ikinci gruba göre tedavi öncesinde önemli derecede yüksek olduğu, aynı gruptaki hayvanlarda klinik tablonun daha şiddetli olduğu belirlendi. Bu bulgu bakteriyel enfeksiyonlarda serum Fe düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Sığırlarda BRDK hastalığında serum biyokimyasal değişikliklerine ilişkin sınırlı çalışma bulunmaktadır (Martin ve Lumsden 1987). Bu nedenle bu hastalıkta serum biyokimyasının önemi yeterince ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada birinci gruptaki hayvanların tedavi öncesi serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarının, kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu belirlendi. Hasta gruplardaki serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarının, tedavinin birinci gününden itibaren önemli düzeyde düşmeye başladığı belirlendi. Genel olarak serum üre ve kreatinin değerlerindeki değişimler, renal fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılan parametrelerdir (Coles 1980, Kaneko 1980). Fakat enfeksiyonlar, iştahsızlık ve yüksek ateş durumlarında protein katabolizmasında bir artış oluşmakta ve bu durum da

serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarında bir artışa neden olmaktadır (Gökçe ve Woldehivet 1999). Birinci gruptaki serum üre, kreatinin değerlerindeki yükseklik hastalığın bu gruptaki hayvanlarda daha şiddetli seyretmesiyle açıklanabilir. Bu çalışmamızda da hasta hayvanlarda yüksek ateş ve solunum yolları enfeksiyonları olması bu durumu desteklemektedir. Nitekim, hasta gruplardaki serum üre ve kreatinin seviyeleri tedaviyi takiben yüksek ateşin düşmesine paralel olarak düştüğü belirlendi.

Grup-I'deki hayvanların serum ürik asit değerlerinin kontrol ve grup-II'deki hayvanların serum ürik asit değerlerinden önemli derecede düşük olduğu saptandı. Bu gruptaki düşük ürik asit konsantrasyonunun tedavinin birinci gününde önemli derecede düştüğü, daha sonra tedavi öncesi değere yaklaştığı saptandı. Grup-II'deki hayvanlardaki ürik asit konsantrasyonunun ise, tedavinin üçüncü gününden itibaren başlangıç değerine göre önemli düzeyde ( $P < 0.05$ ) yükseldiği gözlemlendi. Bilindiği üzere ürik asit antioksidan özelliği olan bir maddedir (Tabakoğlu ve Durgut 2013). Enfeksiyonlarda oksidatif stres artışından dolayı vücuttaki miktarının düşmesi beklenir. Grup-I'deki hayvanlarda serum ürik asit değerlerinin kontrol ve diğer hasta grubundan düşük olması, bu gruptaki hayvanlarda gelişen enfeksiyonun daha şiddetli olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca grup-I'deki hayvanlara antioksidan amaçlı E vitamini verilmesine karşın, serum ürik asit konsantrasyonundaki azalma, bu gruptaki hayvanlara enfeksiyonun şiddetli olmasıyla açıklanabilir. Nitekim, birinci gruptaki tedavi öncesi, serum Hp düzeylerinin ve total oksidan düzeylerinin yüksek olması ve klinik durumlarının daha şiddetli olması da bu gruptaki yangısal durum ve oksidatif stresin diğer gruptan şiddetli olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, tedavi öncesinde hasta gruplar ile kontrol grubu arasında serum glikoz konsantrasyonları açısından önemli bir fark olmadığı saptandı. Bu bulgular, sığırların BRDK hastalığında serum glikoz konsantrasyonlarının etkilenmediğini ortaya koymaktadır. Ancak grup-II'deki hayvanların serum glikoz konsantrasyonlarında tedaviden sonra serum glikoz

konsantrasyonunda 0. güne göre önemli artışlar ( $P<0.05$ ) saptandı. Bu durumun hastalık sırasında gelişen stres ve stresin glikokortikoidlerin salınımını artırması sonucu geliştiği bildirilmektedir (Coles 1980, Kaneko 1980).

Çalışmada tedavi öncesinde hasta grupların serum fosfor ve kalsiyum konsantrasyonlarının, kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu belirlendi ( $P<0.001$ ). Bu durumun hasta hayvanlarda gelişen iştahsızlıktan kaynaklandığı bildirilmektedir (Martin ve Lumsden 1987). Nitekim, hasta hayvanlardaki serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarının tedaviyi takiben artmaya başladığı ve normal değerlere yükseldiği saptandı. Bu bulgu iştahsızlığın bu parametrelerin düşmesine yol açtığı görüşünü desteklemektedir.

Hasta grupların serum Fe konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu belirlendi ( $P<0.05$ ) (tablo 4.9, şekil 4.8 ve şekil 4.9). Bu durum hastalıkta gelişen bakteriyel enfeksiyonla açıklanabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında bakterilerin hücresel gelişim için konakçıda Fe kullandıkları, ayrıca doku sıvılarından savunma için çok miktarda Fe çekildiği, sonuçta bakteriyel enfeksiyonlarda serum Fe düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (Gökçe ve Woldehivet 1999). Ayrıca enfeksiyon sırasında sitokinlerin salınımında artış, sitokinlerin laktoferrin artışına yol açmakta, laktoferrinin de kandaki serbest Fe'i bağlaması da serum Fe konsantrasyonlarında azalmaya yol açtığı belirlenmiştir (Smith ve ark. 1986). Çalışmamızda her iki hasta grupta tedaviyi takiben, enfeksiyonun kontrol altına alınmasıyla serum Fe düzeylerinde artış görülmesi bu görüşü desteklemektedir.

Bu çalışmada tedavi öncesinde her iki hasta grubun serum total ve direkt bilirubin değerlerinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu belirlendi ( $P<0.05$  ve  $P<0.01$ ). Ayrıca her iki hasta grubun serum total ve direkt bilirubin değerlerinin tedaviden sonraki günlerde düştüğü saptandı

(Tablo 4.9). Bu durumun hasta ve anorektik hayvanlarda sıkça görüldüğü bildirilmiştir (Martin ve Lumsden 1987).

Hasta gruplardaki hayvanların serum total protein, albumin ve globulin konsantrasyonlarının kontrol grubu hayvanlardaki değerlerden önemli derecede düşük olduğu belirlendi ( $P<0.05$ ). Hasta gruplardaki hayvanlarda gelişen Total protein, albumin ve globulin değerlerindeki bu azalmanın, doku yıkımlanması ve gelişen yangı sonucunda oluşan katabolizma artışından kaynaklandığı bildirilmektedir (Talkhan ve ark. 2009).

Çalışmamızda hasta grupların tedavi öncesi serum ALT ve AST aktivitelerinin kontrol grubundan önemli derecede düşük olduğu, tedaviyi takiben yükseldiği belirlendi. Bu bulgu diğer araştırmalarla benzerlik göstermekte olup (Martin ve Lumsden 1987), nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır.

Akut faz yanıt organizmada oluşan yangı, doku yaralanması, enfeksiyon, neoplastik büyüme veya immünolojik bozukluklar sonucu oluşan homeostasteki bozukluğa karşı organizmanın göstermiş olduğu nonspesifik bir reaksiyondur. Bu reaksiyon, lokal ve sistemik değişimlerle karakterize bir kompleks reaksiyon olarak ortaya çıkar (Nakajima ve ark. 1993, Petersen ve ark. 2004). AFY enfeksiyonlarda spesifik immun yanıtın önce gelişen nonspesifik bir savunmadır (Murata ve ark. 2004). AFY'ta gelişen lokal reaksiyonlar yangı bölgesine lökositlerin infiltrasyonu ve kapiller permeabilitede artışı içermektedir (Conner ve Eckersal 1988). Sığırlarda çeşitli enfeksiyonlarda AFP ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (Nikunen ve ark. 2007, Angenve ark. 2009, Arslan ve ark. 2010). Sığırlarda solunum sistemi ile ilgili yapılan AFP çalışmaları daha çok deneysel niteliktedir. Doğal BRDK'de çalışma fazla bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda doğal BRDK enfeksiyonlarındaki AFP'deki değişiklikler araştırılmıştır.

Bu çalışmamızda hasta gruplardaki hayvanların tedavi öncesi serum Hp konsantrasyonlarının kontrol grubu serum Hp konsantrasyonundan önemli derecede yüksek olduğu ( $P<0.05$ ) belirlendi. Bu bulgu sığırlarda solunum sistemi hastalıkları ile ilgili bildirimlere paralellik göstermektedir (Godson ve ark. 1996, Petersen ve ark. 2004, Nikunen ve ark. 2007). Nikunen ve ark. (2007), sığırlarda doğal BRDK hastalığında hastaların çoğunda *P. multocida* etkenleri izole edildiğini ve bu hayvanlarda serum AFP'de önemli artışlar bulunduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda burun swapı örneklerinin çoğunda *P. multocida* etkenleri izole edildi.

Hasta grupların her ikisinde de serum Hp konsantrasyonlarında başlangıç değerine göre tedavinin 3 ve 5. günlerinde önemli derecede düşüş ( $P<0.05$ ) kaydedildi. Bu düşüşe rağmen tedavinin 5. gününde bile serum Hp konsantrasyonunun kontrol grubuna göre hala yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgu *P. multocida* enfeksiyonunda serum Hp konsantrasyonunun uzun süre yüksekliğini koruduğunu bildiren çalışmaları destekler niteliktedir (Nikunen ve ark. 2007). Çalışmamızda her iki hasta grupta da tedaviyi takip eden günlerde hayvanlarda belirgin klinik iyileşme görüldü. Bu bulgu (Heegard ve ark. 2000)'nin bildirdikleriyle benzerlik göstermektedir. Ancak, klinik iyileşmeye paralel, serum Hp konsantrasyonunda da düşüş görülmesine rağmen, tedavi sonunda normal seviyesine inmediği görüldü. Serum Hp yüksekliğinin uzun süre devam etmesinin, sığırlarda BRDK'nın miks enfeksiyon olma niteliğinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Nikunen ve ark. 2007). Bu çalışmamızda hasta gruplardaki serum Hp konsantrasyonundaki yüksekliğin uzun süre devam etmesi, hasta grupların her ikisinde de hem bakteriyel hem de viral etkenlerin saptanmasından kaynaklanabilir.

Yangısal olayları takiben SAA konsantrasyonunda artış oluşmaktadır (Petersen ve ark. 2004). Sunulan bu çalışmada da, hasta gruplardaki hayvanların SAA konsantrasyonlarının kontrol grubu SAA konsantrasyonundan önemli derecede yüksek olduğu ( $P<0.05$ ) belirlendi. Bu

durum sığırlarda doğal ve deneysel BRDK enfeksiyonlarında da ortaya konulmuştur (Heegard ve ark. 2000, Nikunen ve ark. 2007, Angen ve ark. 2009). Çalışmamızdaki hasta gruplarda SAA seviyesinin sağlıklı gruptan yüksek olması bu çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamızdaki hasta hayvanlarda solunum yollarını etkileyen miks viral ve bakteriyel etkenlerin saptanması, bu etkenlerin oluşturduğu yangısal sürecin SAA konsantrasyonunun yükselmesine yol açtığı düşünüldü.

Birinci gruptaki hayvanların SAA değerlerin de 3. günde başlangıç değerine göre önemli derecede ( $P<0.05$ ) yükselme, daha sonra tekrar düşme saptandı. II. Gruptaki hayvanların SAA konsantrasyonunda başlangıç değeri ile tedavi günlerindeki değerler arasında önemli bir fark saptanmadı. Birinci grupta aynı zamanda klinik tablonun ikinci gruba göre daha şiddetli olması, BRDK klinik tablosu ile SAA arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Tedaviye rağmen her iki hasta gruptaki hayvanların SAA düzeylerinin, klinik iyileşme olmasına karşın tedavinin 5. gününde yüksekliliğini koruduğu dikkat çekti. Bu durumun hayvanlardaki enfeksiyonun viral ve bakteriyel etkenlerin ortak olarak karıştığı miks enfeksiyonlardan kaynaklandığı bildirilmektedir (Heegard ve ark. 2000, Ganheim ve ark. 2003). Bu bulgu, sığırlarda solunum sistemini etkileyen enfeksiyonların miks veya tek etkenli olup olmadıklarının pratik belirlenmesinde SAA'nın kullanılabileceğini göstermektedir. Klinik olarak iyileşme olmasına karşın, tedavi sonunda SAA yüksekliliğinin sürmesi, Heegard ve ark. (2000)'in bildirdikleriyle benzerlik göstermektedir.

Sığırların solunum sistemi hastalığı kopleksinde oksidatif stresle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Al-Qudah 2009, Pilana ve ark. 2011). Oksidatif stress, reaktif oksijen türleriyle biyolojik sistemin bu reaktif maddeleri detoksifiye etmesi ve bunların yol açtığı zararların giderilmesi arasındaki dengenin bozulmasıdır (Miller ve Slebodzinska 1993). Yani oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulmasıdır (Tabakoğlu ve Durgut 2013). Bu bozulma sonucunda çeşitli



derecelerde hücrel hasarlar olmaktadır (Lykkesfeldt ve Svendsen 2007, Al-Qudah 2009). Oksidatif stresin değerlendirilmesi amacıyla, bazı oksidatif stres markerleri ölçülmektedir. Bu amaçla en çok TBARS (thiobarbutirik acide substances), LPO ve TOS değerleri ölçülmektedir (Lykkesfeldt ve Svendsen 2007). Bu çalışmamızda oksidan sistemin değerlendirilmesi amacıyla serum TOS konsantrasyonları ölçülmüştür. Çalışmamızda serum TOS incelendiğinde, hasta grupların TOS değerlerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu ( $P<0.05$ ) gözlemlendi. Hasta gruplarımızdaki oksidan düzeyindeki yükseklik bu konuda yapılmış diğer çalışmalarla benzer niteliktedir (Al-Qudah 2009, Pilana ve ark. 2013). Bu bulgu sığırlarda BRDK sırasında serbest oksijen radikallerinin arttığını ve solunum sistemi hücrelerinde enfeksiyon sırasında oluşan hasara katkıda bulunduğunu göstermektedir (Al-Qudah 2009). Nitekim, bronkopneumonili buzağılarda izole edilen granulositlerde, sağlıklı buzağılara on kat daha fazla serbest oksijen radikalleri saptanmıştır (Lykkesfeldt ve Svendsen 2007). Hasta gruplarda TOS değerlerinde tedaviyle birlikte azalma görüldü. Bu da hücrel iyileşme ile birlikte oksidatif stresin azaldığını göstermektedir.

Antioksidan sistemin değerlendirilmesinde, antioksidan enzim ölçümleri Süperoksit dismutaz (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), Catalase veya TAS ölçümleri yapılmaktadır (Al-Qudah 2009, Tabakoğlu ve Durgut 2013). Bu çalışmamızda antioksidan sistemin değerlendirilmesi amacıyla serum TAS konsantrasyonları ölçülmüştür. Bu çalışmada, kontrol ve tedavi öncesi hasta gruplar arasında serum TAS konsantrasyonları arasında önemli bir fark bulunmadı ( $P>0.05$ ), Buna karşın, antioksidan enzimlerin pneumonili buzağılarda (Al-Qudah 2009) ve pneumonili keçilerde (Pilana ve ark. 2013) sağlıklı hayvanlara göre arttığı bildirilmiştir. Bu durum söz konusu araştırmalardan farklı antioksidan marker kullanmamızdan kaynaklanabilir. Yani antioksidan sistemin değerlendirilmesinde sadece TAS ölçümünün yeterli olmadığı söylenebilir. Çalışmamızda, hasta grupların her ikisinde de serum TAS konsantrasyonlarında 5. günde başlangıç değerine göre önemli bir artış belirlendi ( $P<0.05$ ). Bu durum enfeksiyon şiddetinin

azalmasına bağlı olarak antioksidan maddelerin tüketimindeki azalmadan kaynaklanabilir. Antioksidan amaçla vitamin E verilen grup-I ve verilmeyen grup-II hasta hayvanlar arasında TAS düzeyleri arasında önemli bir fark görülmedi. Fakat klinik iyileşme parametreleri değerlendirildiğinde E vitamini verilen grubun sübjektif olarak daha iyi klinik skora sahip olduğu belirlendi. Bu bulgu vitamin E'nin sığır BRDK hastalığında antioksidan özelliğinden dolayı olumlu etkiye sahip olduğunu gösterebilir. Ancak E vitaminin bu hastalıktaki antioksidan etkisinin ortaya konulmasında TAS ölçümünün yeterli olmadığını, kesin olarak vitamin E rolünün belirlenmesi için diğer antioksidan markerlerinden SOD, GSH-Px ve Catalaz gibi enzim aktivitelerinin ölçülmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konuda Stanford ve ark. (2007), yemlerle vitamin E verilmesinin akut interstisiyel pneumonileri insidensi üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca vitamin E'nin etkinliğinin vitamin C ile verildiğinde arttığı bildirilmektedir (Miller ve Slebodzinska 1993). Ancak, enjektabl vitamin E'nin sığır pneumonilerindeki koruyucu ve tedaviye katkı sağlamadaki rolüyle ilgili daha çok çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Her iki gruba uygulanan tulathromycine ve flunixin meglumin kombinasyonunun hastalığın iyileşmesinde etkili olduğu belirlendi. Tulathromycin'in sığır BRDK hastalığının tedavisinde etkili olduğu başka araştırmacılarca da ortaya konulmuştur (Arslan ve ark. 2010).

Sonuç olarak, sığırlarda solunum sistemi hastalıkları kompleksinde akut faz proteinlerinden serum Hp ve SAA konsantrasyonlarıyla, oksidatif stres parametrelerinden serum TOS konsantrasyonlarının önemli derecede artış olduğu, bu hastalıkta önemli hematolojik ve biyokimyasal değişimlerin olduğu saptandı. Ayrıca tedavi ile birlikte bu parametrelerin normalleşmeye başladığı belirlendi. Her iki gruba uygulanan tulathromycine ve flunixin meglumin kombinasyonunun hastalığın iyileşmesinde ve araştırılan biyokimyasal, hematolojik parametreler ile AFP ve oksidatif stres parametrelerinin normalleşmesinde etkili olduğu, ayrıca BRDK tedavisinde

vitamin E-selenyum kombinasyonu verilmesinin klinik iyileşmeyi hızlandırdığı saptandı.

## KAYNAKLAR

- Ackermann M, Engels M: Pro and contra IBR-eradication. *Vet Microbiol*, 113(3-4): 293–302, 2005.
- Aich P, Potter AA, Griebel PJ: Modern approaches to understanding stress and disease susceptibility: a review with special emphasis on respiratory disease. *Int J Gen Med*, 2: 19–32, 2009.
- Akpınar RK: Samsun yöresindeki sığırlarda viral solunum sistemi hastalıkları kompleksinin klinik, hematolojik ve akut faz proteinleri yönünden araştırılması. Kafkas Üniv, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kars, 2013.
- Allen JW, Viel L, Bateman KG, Rosental S, Shewen PE, Sheard PP: The microbial flora of respiratory tract in feedlot calves: Associations between nasopharyngeal and bronchoalveolar lavage cultures. *Can J Vet Res*, 55(4): 341-346, 1991.
- Al-Qudah KM: Oxidative stress in calves with acute or chronic bronchopneumonia. *Rev Med Vet*, 160(5): 231-236, 2009.
- Alsemgeest S,P,M, Gruys E, Van der Kolk J,H, Kalsbeek H,C, Van Ederen A,M: The plasma concentration of bovine SAA in health and disease, after surgery and endotoxin administration. In: Ubaldi A (Ed) Vth Congress of the ISACB Proceeding Parma, Italy, 121-123, 1992.
- Alsemgeest S,P,M, Lambooy I,E, Wierenga H,K, Dieleman S,J, Meerkerk B, van Ederen A,M, & Niewold Th,A: Influence of physical stress on the plasma concentration of Serum Amiloid A and Haptoglobulin in calves. *Vet Quart*, 17(1): 9-12, 1995.
- Alsemgeest SPM, Taverne MAM, Boosman R, Van der Weyden, BC and Gruys E: Peripartum acute-phase protein serum amyloid A concentration in plasma of cows and fetuses. *Am J Vet Res*, 54(1): 164-167, 1993.
- Angen O, Thomsen J, Larsen LE, Larsen J, Kokotovic B, Heegard PMH, Enemark JMD: Respiratory diseases in calves: Microbiological investigations on trans-tracheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response. *Vet Microbiol*, 137(1-2): 165-171, 2009.
- Apley M: Bovine respiratory disease pathogenesis, clinical signs, and treatment in lightweight calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 22(2): 399–411, 2006.
- Arslan HH, Yavuz O, Nisbet C, Cenesiz S, Aksu DS: Comparative evaluation of the effects of florfenicol and tulathromycin on clinical recovery and acute phase proteins in undifferentiated natural bovine respiratory disease. *Rev Med vet*, 161(12): 535-539, 2010.
- Baker JC, Ames TR, Markham RJ: Seroepizootiologic study of bovine respiratory syncytial virus in a dairy herd. *Am J Vet Res*, 47(2): 240-245, 1986.
- Baker JC, Ames TR, Werdin RE: Seroepizootiologic study of bovine respiratory syncytial virus in a beef herd. *Am J Vet Res*, 47(2): 246-253, 1986.
- Batirel A, Gencer S, Özer S: İnfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C-reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid A. *Kartal Eğitim ve Araşt Hast, Tıp Derg*, 14(3): 220-224, 2003.
- Belknap EB, Baker JC, Patterson JS, Walker RD, Haines DM, Clark EGJ: The Role of passive immunity bovine respiratory syncytial virus infected calves. *Infect Dis*, 163(3): 470-476, 1991.
- Berghaus RD, Kalina WV, Kimball RA, Gershwin LJ: Effects of dual vaccination for bovine respiratory syncytial virus and *Haemophilus somnus* on immune responses. *Vaccine*, 24(33-34): 6018–6027, 2006.
- Bese M: Mikrobiyolojide kullanılan Biyokimyasal Testler ve Besiyerleri. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları 298 AÜ Basımevi, Ankara, 1969.

- Biddle MK, Fox LK, Hancock DD: Patterns of mycoplasma shedding in the milk of dairy cows with intramammary mycoplasma infection. *J Am Vet Med Assoc*, 223(8): 1163-1166, 2003.
- Bilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, İZMİR, 1992.
- Blberstein EL: Chapter IX Biotyping and Serotyping of *Pasteurella haemolytica*. *Methods in Microbiology*, 10: 253-269, 1978.
- Booker CM: Histophilosis. *The Merck Veterinary Manual*, 50th edition, Merck and Company, Whitehouse Station (NJ): Merck and Co; p, 606-607, 2005.
- Booker CW, Guichon PT, Jim GK, Schunicht OC, Harland RJ, Morley PS: Seroepidemiology of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada. *Can Vet J*, 40(1): 40-48, 1999.
- Bowland SL, Shewen PE: Bovine Respiratory Disease: Commercial Vaccines Currently Available in Canada. *Can Vet J*, 41(1): 33-48, 2000.
- Boyce JD, Adler B: The capsule is a virulence determinant in the pathogenesis of *Pasteurella multocida* M104 (B:2). *Infect Immun*, 68(6): 3463-3468, 2000.
- Bozukluhan K, Atakisi E, Atakisi O: Nitric Oxide Levels, Total Antioxidant and Oxidant Capacity in Cattle with Foot-and-Mouth Disease. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 19(1): 179-181, 2013.
- Bozukluhan K, Gökçe HI: Retikulooperitonitis travmatika ve retikulooperikarditis travmatika'lı sığırlarda bazı akut faz proteinlerin araştırılması. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 4(2): 107-113, 2007.
- Brodersen BW: Bovine Respiratory Syncytial Virus. *Vet Clin Food Anim*, 26(2): 323-333, 2010.
- Bullen JJ: The significance of iron in infection. *Rev Infect Dis*, 3(6): 1127-1138, 1981.
- Burciaga-Robles LO, Step DL, Krehbiel CR, Holland BP, Richards Cj, Montelongo MA, Fulton RW: Effects of Exposure to Calves Persistently Infected with Bovine Viral Diarrhea Virus Type b and Subsequent Infection with *Mannheimia haemolytica* on Clinical signs and immune variables: Models for Bovine Respiratory Disease via Viral and Bacterial Interaction. *J Anim Sci*, 88(6): 2166-2178, 2010.
- Burgu İ, SB dağalp: IBR-IPV Virus Enfeksiyonunun Kontrol ve Eradikasyonu. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 46: 263-267, 1999.
- Byrne WJ, McCormack R, Brice N, Egan J, Markey B, Ball HJ: Isolation of *Mycoplasma bovis* from bovine clinical samples in the Republic of Ireland. *Vet Rec*, 148(11): 331-333, 2001.
- Carrington CAP: The role of *Mycoplasma* species in bovine respiratory disease complex in feedlot cattle in South Africa, Doctoral thesis. faculty of veterinary science, university of Pretoria, 2007.
- Carrol JA, Forsberg NE: Influence of stress and nutrition on cattle immunity. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 23(1): 105-149, 2007.
- Carter GR: Genus I: *Pasteurella* In "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology" Ed by NR Krig and JG Holt, Williams and wilkins, Baltimore, 553-556, 1984.
- Caswell JL, Archambault M: *Mycoplasma bovis* pneumonia in cattle. *Anim Health Res Rev*, 8(2): 161-186, 2008.
- Ceciliani F, Giardino A, Spagnolo V: The systemic reaction during inflammation: the acute phase proteins. *Protein and peptide letters*, 9(3): 211-223, 2002.
- Chowdhury SI: Construction and characterization of an attenuated bovine herpesvirus type 1 (BoHV-1) recombinant virus. *Vet Microbiol*, 52(1-2): 13-23, 1996.
- Coles EH: *Veterinary clinical pathology*, 3 th ed, WB Saunders comp, London, 217-255, 1980.

- Conner JG, Eckersall PD, Wiseman A, Bain RK, Douglas TA: Acute phase response in calves following infection with *Pasteurella haemolytica*, *Ostertagia ostertagi* and endotoxin administration. *Research in Veterinary Science*, 47(2): 203-207, 1989.
- Conner JG, Eckersall, PD: Bovine and Canine Acute Phase Proteins. *Veterinary Research Communication*, 12(2-3): 169-178, 1988.
- Corbeil LB: *Histophilus somni* host-parasite relationships. *Anim Health Res Rev*, 8(2): 151-160, 2008.
- Czuprynski DJ, Leite F, Sylte M, Kuckleburg C, Schultz R, Inzana T: Complexities of pathogenesis of *Mannheimia haemolytica* and *Haemophilus somnus* infections: challenges and potential opportunities for prevention. *Anim Health Res Rev*, 5(2): 277-282, 2004.
- Çitil M: Puerperal infeksiyonlu ve abomasum deplasmanlı ineklerde Serum Amiloid A ve Haptoglobulin düzeyleri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 9(2): 147-151, 2003.
- D'Arce RCF, Almeida RS, Silva TC, Franco AC, Spilki F, Roehe PM, Arns CW: Restriction endonucleases and monoclonal antibody analysis of Brazilian isolates of bovine herpesvirus 1 and 5. *Vet Microbiol*, 88(4): 315-324, 2002.
- Dabo SM, Taylor JD, Confer AW: *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev*, 8(2): 129-150, 2008.
- Davison AJ, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, McGeoch DJ, Minson AC, Pellett PE, Roizman B, Studdert MJ, Thiry E: The order Herpesvirales. *Arch Virol*, 154(1): 171-177, 2009.
- Derosa DC, Mechor GD, Staats JJ, Chengappa MM, Shryock TR: Comparison of *Pasteurella* spp, simultaneously isolated from nasal and transtracheal swabs from cattle with clinical signs of bovine respiratory disease. *J Clin Microbiol*, 38(1): 327-332, 2000.
- Duff GC, Galyean ML: Board-invited review: recent advances in management of highly stressed newly received feeder cattle. *J Anim Sci*, 85(3): 823-840, 2007.
- Edwards S, White H, Nixon P: A study of the predominant genotypes of bovine herpesvirus 1 isolated in the UK. *Vet Microbiol*, 22(2-3): 213-223, 1990.
- Ellis JA: Bovine Parainfluenza-3 Virus. *Vet Clin Food Anim*, 26(3): 575-593, 2010.
- Erdoğan HM, Karapehlivan M, Çitil M, Atakişi O, Uzlu E, Unver A: Serum sialic acid and oxidant stress parameters changes in cattle with leptospirosis. *Vet Res Commun*, 32(4): 333-339, 2008.
- Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D: Alpha-1 acid glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1482(1-2): 157-71, 2000.
- Fulton RW, Confer AW: Laboratory Test Descriptions for Bovine Respiratory Disease Diagnosis and Their Strengths and Weaknesses: Gold Standards for Diagnosis, Do They Exist?. *Can Vet J*, 53(7): 754-761, 2012.
- Ganheim C, Hulten C, Carlson U, Kindahl H, Niskanen R, Waller KP: The acute phase response in calves experimentally infected with bovine viral diarrhoea virus and *Mannheimia haemolytica*. *J Vet Med Ser B*, 50(4): 183-190, 2003.
- Ghasemian Karyak O, Safi S, Rahimi Froushani A, Bolourchi M: Study of The Relationship Between Oxidative Stress and subclinical Mastitis in Dairy Cattle. *Iranian j Vet Res*, 12(4): 350-353, 2011.
- Gioia J, Qin X, Jiang H, Clinkenbeard K, Lo R, Liu Y, Fox GE, Yerrapragada S, McLeod MP, McNeill TZ, Hemphill L, Sodergren E, Wang Q, Muzny DM, Homsí FJ, Weinstock GM, Highlander SK: The genome sequence of *Mannheimia haemolytica* A1: insights into virulence, natural competence and Pasteurellaceae phylogeny. *J Bacteriol*, 188(20): 7257-7266, 2006.

- Godson DL, Campos M, Attah-Poku SK, Redmond MJ, Cordeiro DM, Sethi MS, Harland RJ, Baiuk LA: Serum Haptoglobin as an Indicator of the Acute Phase Response in Bovine Respiratory Disease. *Vet Immunol Immunopathol*, 51(3-4): 277-292, 1996.
- Gökçe HI ve Woldehivet Z: Production of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and reactive nitrogen intermediates by ovine peripheral blood leucocytes stimulated by Ehrlichia (Cytocetes) phagocytophila. *J Comp Path*, 126(2-3): 202-211, 2002.
- Gökçe HI ve Woldehivet Z: The effects of Ehrlichia (Cytocetes) phagocytophila on the Clinical chemistry of sheep and goats. *J Vet Med*, 46(2): 93-103, 1999.
- Gökçe G, Şahin M, Genç O, Sural E: Buzağı pneumonilerinin tedavisinde Tilmicosin ve Danofloxacin'in Etkileri üzerine karşılaştırmalı çalışmalar. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 3(1): 151-155, 1997.
- Graham DA: Bovine Herpesvirus 1 (BoHV-1) in Cattle a Review with Emphasis on Reproductive Impacts and The Emergence of Infection in Ireland and United Kingdom. *Graham Irish Veterinary Journal*, 66(1): 15, 2013.
- Griffin D, Chengappa MM, Kuszak J, Scott McVey D: Bacterial Pathogens of the Bovine Respiratory Disease Complex. *Vet Clin Food Anim*, 26(2): 381-394, 2010.
- Griffin D: Economic Impact associated with respiratory disease in beef cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 13(3): 367-377, 1997.
- Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint MJM: Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review. *Vet Bull*, 64(11): 1009-1018, 1994.
- Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ: Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci*, 6(11): 1045-1056, 2005.
- Gül Y: Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. Medipres Yayıncılık, Malatya, 2006.
- Hagglund S: Epidemiology, Detection and Prevention of Respiratory Virus Infections in Swedish Cattle. Doctoral Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2005.
- Harper M, Boyce J, Adler B: *Pasteurella multocida* pathogenesis: 125 years after Pasteur. *FEMS Microbiol Lett*, 265(1): 1-10, 2006.
- Hartel H, Nikunen S, Neuvonen E, Tanskanen R, Kivela SV, Aho P, Soveri T, Saloniemi H: Viral and bacterial pathogens bovine respiratory disease in Finland. *Acta Vet Scand*, 45(3-4): 193-200, 2004.
- Hayes MA: Functions of cytokines and acute phase proteins in inflammation. In: Lumsden JH, (ed) VIth Congress of the ISACB Proceedings, Guelph Canada, 1-7, 1994.
- Heegard PMH, Godson DL, Toussaint MJM, Tjørnehoj K, Larsen LE, Viuff B, Ronsholt L: The acute phase response of Haptoglobin and serum amyloid-A in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Vet Immunol Immunopathol*, 77(1-2): 151-159, 2000.
- Highlander SK: Molecular genetic analysis of virulence on *Mannheimia haemolytica*. *Front Biosci*, 6: D1128-1150, 2001.
- Hirvonen J, Pyörala S, Jousmies-Somer H: Acute phase response in heifers with experimentally induced mastitis. *J Dairy Res*, 63(3): 351-360, 1996.
- Hodgins DC, Shewen PE: Pneumonic pasteurellosis of cattle, In: Coetzer JAW, Tustin RC, editors, 2nd edition, *Infectious disease of livestock*, 3, Cape Town(South Africa), Oxford University Press, 1677-1684, 2004.
- Holt JG, Kreig NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST: *Bergey's: Manual of Determinative Bacteriology*. Ed, by WR, Hensley, Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 194-196, 281-284, 1994.

- Horadagoda NU, Knox KMG, Gibbs HA: Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Vet Rec*, 144(16): 437-441, 1999.
- Höfner MC, Fosbery MW, Eckersall PD, Donaldson AL: Haptoglobin response of cattle infected with foot and mouth disease virus. *Res Vet Sci*, 57(1): 125-128, 1994.
- Hunt ML, Adler B, Townsend KM: The molecular biology of *Pasteurella multocida*. *Vet Microbiol*, 72(1-2): 3-25, 2000.
- Ide PR: The Etiology of Enzootic Pneumonia of Calves. *Can Vet J*, 11(10): 194-202, 1970.
- Jericho KWF, Kozub GC: Experimental infectious respiratory disease in groups of calves: Lobar distribution, variance, and sample-size requirements for vaccine evaluation. *The Can J Vet Res*, 68(2): 118-127, 2004.
- Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6rd Edition Academic press, London, 2008.
- Kaneko JJ: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 3rd Ed, Academic Press, New York, 1980.
- Karremans HJ, Wentink GH, Wensing T: Using serum amyloid A to screen dairy cows for subclinical inflammation. *Vet Quart*, 22(3): 175-178, 2000.
- Katsuda K, Kohmoto M, Osamu Mikami O, Uchida I: Antimicrobial resistance and genetic characterization of fluoroquinolone-resistant *Mannheimia haemolytica* isolates from cattle with bovine pneumonia. *Vet Microbiol*, 139(1-2): 74-79, 2009.
- Khodakaram-Tafti A, Lopez A: Immunohistopathological findings in the lungs of calves naturally infected with *Mycoplasma bovis*. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 51(1): 10-14, 2004.
- Koca N, Karadeniz F: Gıdalardaki doğal antioksidan bileşikler. *Ankara Üniv Mühendislik Fak, Gıda Mühendisliği Bölümü*, Ankara, 30(4): 229-236, 2005.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Lippincott, New York, Fifth Edition, pp: 104, 1997.
- Larson RL, Grottelueschen DM, Brock KV, Hunsaker BD, Smith RA, Sprowls RW, Macgregor DS, Dargatz DA: Bovine Viral Diarrhea (BVD): Review for beef cattle veterinarians. *The Bovine Practitioner*, 38(1): 93-102, 2004.
- Lassen J: Rapid identification of gram-negative rods using a three-tube method combined with a dichotomic key. *Acta Path Microbiol Scand*, 83(6): 525-533, 1975.
- Liebler-Tenorio E: Pathogenesis, In: Goyal SM, Ridpath JF, editors: *Bovine viral diarrhea virus: diagnosis, management and Control*. Ames (IA), Blackwell Publishing, p: 121-144, 2005.
- Liess B, Moenning V: Ruminant pestivirus infection in pigs. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*, 9(1): 151-161, 1990.
- Lomborg SR, Nielsen LR, Heegaard PMH, Jacobsen S: Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. *Veterinary Research Communications*, 32(7): 575-582, 2008.
- Lykkesfeldt J, Svendsen O: Oxidants and antioxidants in disease: Oxidative stress in farm animals. *The Vet J*, 173(3): 502-511, 2007.
- Martin SW, Lumsden JH: The relationship of hematology and serum biochemistry parameters to treatment for respiratory disease and weight gain in Ontario feedlot calves. *Can J Vet Res*, 51(4): 499-505, 1987.
- Martin SW, Nagy E, Armstrong D, Rosendal S: The associations of viral and mycoplasmal antibody titers with respiratory diseases and weight gain in feedlot calves. *Can Vet J*, 40(8): 560-567, 1999.



- Maunsell FP, Donovan GA: *Mycoplasma bovis* infections in young calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 25(1): 139-177, 2009.
- McGuirk, SM: Disease management of dairy calves and heifers. *Vet Clin North Am: Food Anim, Pract*, 24(1): 139-153, 2008.
- Metzler AE, Matile H, Gassmann U, Engels M, Wyler R: European isolates of bovine herpesvirus1: a comparison of restriction endonuclease sites, polypeptides and reactivity with monoclonal antibodies. *Arch Virol*, 85(1-2): 57-69, 1985.
- Miller JK, Slebodzinska EB: Oxidative stress, antioxidants and animal function. *J Dairy Sci*, 76(9): 2812-2823, 1993.
- Morimatsu M, Sarikaputi M, Syuto B: Bovine Haptoglobin: Single radial immunodiffusion assay of its polymeric forms and dramatic rise in acute phase sersa. *Vet Immunol Immunopathol*, 33(4): 365-372, 1992.
- Murata H, Shimada N, Yoshioka M: Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J*, 168(1): 28-40, 2004.
- Mutter R, Mannheim W, Bisgaard M: Taxonomy of the group In "Pasteurella and Pasteurellosis" Ed by C Adlam and JM Rutter. Academic Press Inc New York, 3-34, 1989.
- Muykens B, Thiry J, Kirten P, Schynts F, Thiry E: Bovine Herpesvirus 1 Infection and Infectious Bovine Rhinotracheitis. *Vet Res*, 38(2): 181-209, 2007.
- Nakagawa H, Yamamoto O, Oikawa S: Detection of serum Haptoglobin by enzymelinked Immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Res Vet Sci*, 62(2): 137-141, 1997.
- Nakajima Y, Momotani E, Murakami T, Ishikawa Y, Morimatsu M, Saito M, Suzuki H, Yasukawa K: Induction of acute phase protein by recombinant human interleukin-6 (IL-6) in calves. *Vet Immunol Immunopathol*, 35(3-4): 385-391, 1993.
- Nazifi S, Ansari-Lari M, Asadi-Fardagi J, Rezaei M: The use of receiver operating characteristic (ROC) analysis to assess the diagnostic value of serum amyloid A, Haptoglobin and fibrinogen in traumatic reticuloperitonitis in cattle. *Vet J*, 182(2): 315-319, 2009.
- Nikunen S, hartel H, Orro T, Neuvonen E, Tanskanen R, Kivela SL, Sankari S, Aho P, Pyörala S, Saloniemi H and Soveri T: Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins. *Comp Immunol Microbiol Infec Dis*, 30(3): 143-151, 2007.
- OIE: Infectious Bovine Rhinotracheitis/ Infectious Pustular Vulvovaginitis. CHAPTER 2,4,13 OIE Terrestrial Manual, 2010.
- Onat T, Emerk K, Sözmen EY: İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık Ankara, 2002.
- Orr JP: *Haemophilus somnus* infection: a retrospective analysis of cattle necropsied at the Western College of Veterinary Medicine from 1970-1990. *Can Vet J*, 33(11): 719-722, 1992.
- Orro T, Jacobsen S, Lepage J, P: Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in newborn dairy calves. *Vet J*, 176(2): 182-187, 2008.
- Özba B, Atalan G, Gökçe G, Erdoğan HM, Gökçe Hİ, Karademir B: Normal ve Akciğer Hastalıklı Sığırlardaki Radyo Şekil Bulgular. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 5(1): 29-35, 1999.
- Pancieri RJ, Confer AW: Pathogenesis and Pathology of Bovine Pneumonia. *Vet Clin Food Anim*, 26(2): 191-214, 2010.
- Percival M: Antioxidants. *Clinical nutrition insight*, 31(10): 1-4, 1998.
- Petersen HH, Nielsen JP, Heegard PMH: Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res*, 35(2): 163-187, 2004.
- Pfeffer A, Rogers KM: Acute phase response of sheep: changes in the concentrations of ceruloplasmin, fibrinogen, Haptoglobin and the major blood cell types associated with pulmonary damage. *Res Vet Sci*, 46(1): 118-124, 1989.

- Pilana PK, Solanki S, Mohammed N, Asopa S, Maan R, Joshi A, Sankhala LN, Mathur M, Thori MK, Gaur JS, Meena A, Katerina N: Oxidative stress vis a vis gastrointestinal parasitism and pneumonia in Marwari goat. *Vet Research*, 6(3): 54-57, 2013.
- Quaye IK: Haptoglobin, inflammation and disease. *Trans Royal Soc Trop Med and Hygiene*, 102(8): 735-742, 2008.
- Rezai AS, Dalir-Naghadeh B: Evaluation of antioxidant status and oxidative stress in cattle naturally infected with *Theileria annulata*. *Vet Parasitol*, 142(1): 179-186, 2006.
- Rice JA, Carrasco-Medina L, Hodgins DC, Shewen PE: *Mannheimia haemolytica* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev*, 8(2): 117-128, 2008.
- Ridpath JF: Bovine Viral Diarrhea Virus: Global Status. *Vet Clin Food Anim*, 26(1): 105-121, 2010.
- Rosa Elena Sarmiento-Silva, Yuko Nakamura-Lopez, Gilberto Vaughan: Epidemiology, Molecular Epidemiology and Evolution of Bovine Respiratory Syncytial Virus. *Viruses*, 4(12): 3452-3467, 2012.
- Rosenbusch RF, Kinyon JM, Apley M, Funk ND, Smith S, Hoffman LJ: In vitro antimicrobial inhibition profiles of *Mycoplasma bovis* isolates recovered from various regions of the United States from 2002 to 2003. *J Vet Diagn Invest*, 17: 436-441, 2005.
- Salyer GB, Galyean ML, Defoor PJ, Nunnery GA, Parsons CH, Rivera JD: Effects of copper and zinc source on performance and humoral immune response of newly received, lightweight beef heifers. *J Anim Sci*, 82: 2467-2473, 2004.
- Schott C, Cai H, Parker L, Bateman KG, Caswell JL: Hydrogen peroxide production and free radical-mediated cell stress in *Mycoplasma bovis* pneumonia. *J Comp Path*, 150(2-3): 127-137, 2013.
- Sekin S, Elitok ÖM, Elitok B: Akut faz proteinlerden Haptoglobulinin hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısındaki önemi. *Yüzüncü Yıl Üniv Vet Fak Derg*, 10(1-2): 113-117, 1999.
- Sies H: Physiological society symposium Impaired endothelial and smooth muscle cell function in oxidative stress. *Exp Physiol*, 82: 291-295, 1997.
- Skinner JG, Brown RAL, Roberts L: Bovine Haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Vet Rec*, 128(7): 147-149, 1991.
- Smith JE, Debowes RM, Cipriano JE: Exogenous corticosteroids increase serum iron concentrations in mature horses and ponies. *JAVMA*, 188(11): 1296-1298, 1986.
- Smith MH, Frey ML, Dierks RE: Isolation and characterization of a bovine respiratory syncytial virus. *Vet Rec*, 94(25): 599, 1974.
- Srikumaran S, Kelling CL, Ambagala A: Immune Evasion by Pathogen of Bovine Respiratory Disease Complex. *Animal Health Research Reviews*, 8(2): 215-229, 2008.
- Stanford K, Mc Allister TA, Ayroud M, Bray TM, Yost GS: Acute interstitial pneumonia in feedlot cattle: effects of feeding feather meal or vitamin E. *The Can J Vet Res*, 71(2): 152-156, 2007.
- Stipkovits L, Ripley PH, Varga J, Palfi V: Use of valnemulin in the control of *Mycoplasma bovis* infection under field conditions. *Vet Rec*, 148(13): 399-402, 2001.
- Storey KB: Oxidative stress: Animal Adaptations in Nature. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 29: 1715-1733, 1996.
- Storz J, Lin X, Purdy CW, Chouljenko VN, Kousoulas KG, Enright FM, William C, Gilmore WC, Briggs RE, Loan RW: Coronavirus and Pasteurella Infections in Bovine Shipping Fever Pneumonia and Evans' Criteria for Causation. *J Clin Microbiol*, 38(9): 3291-3298, 2000.
- Suresh K Tikoo, Manuel Campos, Lorne A Babiuk: Bovine Herpesvirus 1 (BHV-1): Biology, Pathogenesis, and Control. *Advances in Virus Research*, 45: 191-223, 1995.

- Tabakoğlu E, Durgut R: Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. AVKE Derg, 3(1): 69-75, 2013.
- Talkhan OFA, Salama SEM, Kholly MME, Mosallam SA, Atwa EI: Bacterial agent of respiratory manifestation in cattle and associated biochemical alterations in Menoufeya Governorate. Nature and Sci, 7(9): 26-30, 2009.
- Taylor G, Bruce C, Barbet AF, Wyld SG, Thomas LH: DNA vaccination against respiratory syncytial virus in young calves. Vaccine, 23(10): 1242-1250, 2005.
- Tenk M: Examination of *Mycoplasma bovis* infection in cattle, Doctoral Thesis. Szentistván University, Budapest, pp, 16-17, 2005.
- Tremblay R: Transmission of bovine viral diarrhoea virus. Veterinary Medicine, 9: 858-866, 1996.
- Tsai KS, Thomson RG: Bovine parainfluenza type 3 virus infection: ultrastructural aspects of viral pathogenesis in the bovine respiratory tract. Infect Immun, 11(4): 783-803, 1975.
- Turin L, Russo S, Poli G: BHV-1: new molecular approaches to control a common and widespread infection. Mol Med, 5(5): 261-284, 1999.
- Ulutaş B, Tan T, Ulutaş PA, Bayramlı G: Haptoglobin and Serum Amyloid A Responses in Cattle Persistently Infected with Bovine Viral Diarrhoea Virus. Acta Sci Vet, 39(3): 1-6, 2011.
- Valarcher JF, Taylor G: Bovine Respiratory Syncytial Virus Infection. Vet Res, 38: 153-180, 2007.
- Van Oirschot JT: Bovine herpesvirus in semen of bulls and the risk of transmission: a brief overview. Vet Q, 17(1): 29-33, 1995.
- Walker JL, Clarke CR, Lessley BA, Hague CM: Effect of *Pasteurella haemolytica* infection of  $\alpha_1$ -acid glycoprotein and albumin concentrations in serum and subcutaneous tissue chamber fluid of calves. Res Vet Sci, 56(2): 158-163, 1994.
- Wessman GE, Hilker G: Characterization of *Pasteurella haemolytica* isolates from the respiratory tract of cattle. Can J Comp Med, 32(3): 498-504, 1968.
- Wikse SE, Baker J: The Broncopneumonias (respiratory disease complex of cattle, sheep, and goats). In: Large Animal Internal Medicine, (Ed Bradford Smith), 2nd ed, Mosby, London, 632-650, 1996.
- Willadsen CM, Aalund O, Christensen LG: Respiratory diseases in Calves, An economic analysis. Nord Vet Med, 29(12): 513-528, 1977.
- Woolums AR, Singer RS, Boyle GA, Gershwin LJ: Interferon gamma production during bovine respiratory syncytial virus (BRSV) infection is diminished in calves vaccinated with formalin-inactivated BRSV. Vaccine, 17(11-12): 1293-1297, 1999.
- Yates WD: A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia, and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle. Can J Comp Med, 46(3): 225-263, 1982.
- Yates WDG, Kingscote BF, Bradley JA, Mitchell D: The relationship of serology and nasal microbiology to pulmonary lesions in feedlot cattle. Can J Comp Med, 47(3): 375-378, 1983.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1983 Yılında Ardahan merkeze bağlı Beşiktaş köyünde doğdum, ilk okulu Beşiktaş ilk öğretim okulunda, orta okulu Yatılı ilk öğretim bölge okulunda, liseyi Ardahan lisesinde okudum, 2001 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandım ve burdan da 2006 yılında mezun oldum, 2007 yılında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesinde doktora eğitimine başladım ve doktora eğitimim halen devam etmektedir.